

Validierungsdokumentation  
*Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)*

HiperScan GmbH

16. September 2022



# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Einleitung</b>                                                                 | <b>7</b>  |
| Kontext dieses Dokuments                                                          | 7         |
| Kriterien für die Aufnahme von Substanzen                                         | 8         |
| Validierungskonzept                                                               | 9         |
| Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen                                | 10        |
| Besonderheiten einzelner Substanzklassen                                          | 12        |
| Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>                                     | 13        |
| Fazit                                                                             | 14        |
| <b>Begriffserklärung</b>                                                          | <b>15</b> |
| <b>Zusammenfassung</b>                                                            | <b>19</b> |
| Validierproben                                                                    | 19        |
| Ergebnis der Validierung                                                          | 19        |
| <b>Validierungsberichte</b>                                                       | <b>21</b> |
| Alfason Basis Cresa®                                                              | 21        |
| Alfason® Repair                                                                   | 27        |
| Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme                         | 33        |
| ALLERGIKA® – Augenlidcreme MED                                                    | 39        |
| ALLERGIKA® – Lipolotio Urea 5% F                                                  | 45        |
| alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%                                               | 51        |
| Angelikawurzelöl                                                                  | 57        |
| Anisöl Bio                                                                        | 63        |
| Arganöl                                                                           | 69        |
| Balm Bio Nature                                                                   | 75        |
| Bananen-Aroma                                                                     | 79        |
| Basilikumöl                                                                       | 85        |
| Beifußöl                                                                          | 89        |
| Benzoe Siamöl 20%                                                                 | 93        |
| Bepanthen® Wund- und Heilsalbe                                                    | 99        |
| Bergamottöl                                                                       | 105       |
| Bergbohnenkrautöl                                                                 | 111       |
| Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl                                   | 115       |
| Campheröl                                                                         | 123       |
| Cardamom (etherisches Öl)                                                         | 127       |
| Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl | 131       |
| Citronellöl                                                                       | 139       |
| Citronenöl / Limettenöl                                                           | 145       |
| Contramarum-Aroma                                                                 | 151       |
| Dermatop® Basissalbe                                                              | 157       |
| Dexeryl®                                                                          | 163       |
| Dichloressigsäure                                                                 | 169       |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                                                            | 173       |
| Erdbeer-Aroma                                                                     | 179       |
| Ethanol 70% rein / vergällt                                                       | 185       |
| Excipial® Mandelölsalbe                                                           | 199       |
| Fenchelöl                                                                         | 205       |
| Fenistil® Gel                                                                     | 209       |
| Fettsalben                                                                        | 213       |
| Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl                       | 225       |
| Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl                                      | 231       |
| Himbeer-Aroma                                                                     | 237       |
| Hydrophile Fertigprodukte                                                         | 245       |
| Immortelleöl                                                                      | 295       |
| Ingweröl                                                                          | 301       |

|                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Kamille, blau (etherisches Öl)                                                                                    | 307 |
| Kamillenöl, marokkanisch                                                                                          | 313 |
| Kamillenöl, röm.                                                                                                  | 319 |
| Karottensamenöl                                                                                                   | 325 |
| Kreuzkümmelöl                                                                                                     | 329 |
| La Roche-Posay Cold Cream Naturel                                                                                 | 333 |
| La Roche-Posay Toleriane                                                                                          | 337 |
| Lachsöl                                                                                                           | 343 |
| Latschenkiefernöl                                                                                                 | 347 |
| Lemongrasöl                                                                                                       | 353 |
| Liniment-Salben                                                                                                   | 359 |
| Lygal® Kopfsalbe N 3%                                                                                             | 365 |
| Lygal® Salbengrundlage                                                                                            | 371 |
| Majoranöl                                                                                                         | 377 |
| Mandarinenöl, grün                                                                                                | 383 |
| Manukaöl                                                                                                          | 387 |
| Melisse 30 % (etherisches Öl)                                                                                     | 393 |
| Melissenöl                                                                                                        | 397 |
| Myrrhenöl                                                                                                         | 403 |
| Nelkenöl                                                                                                          | 407 |
| Neroliöl                                                                                                          | 413 |
| Neuroderm® Pflegecreme Lipo                                                                                       | 417 |
| Nicotin                                                                                                           | 421 |
| Orangen-Aroma                                                                                                     | 425 |
| Palmarosaöl Bio                                                                                                   | 433 |
| Panthenol-Salbe Lichtenstein                                                                                      | 437 |
| Parfümöl Vanille                                                                                                  | 441 |
| Patchouli Öl                                                                                                      | 445 |
| Pfefferminzöl                                                                                                     | 451 |
| Ravensara (etherisches Öl)                                                                                        | 457 |
| Rosen-Geranie-Öl Bio                                                                                              | 463 |
| Rosenholzöl                                                                                                       | 469 |
| Rosmarin Campheröl                                                                                                | 475 |
| Salbe Asche Basis / Neribas®                                                                                      | 481 |
| Salbeiöl                                                                                                          | 491 |
| Salicyl-Vaselin 10%                                                                                               | 497 |
| Sandelholzöl                                                                                                      | 503 |
| Schafgarbenöl                                                                                                     | 507 |
| Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans<br>Karrer Hydrocreme MikroSilber | 513 |
| Siam-Benzoe (Lösung)                                                                                              | 531 |
| Solutio Cordes®                                                                                                   | 535 |
| Spanischhopfenöl                                                                                                  | 541 |
| Spearmintöl                                                                                                       | 545 |
| Stomahesive® Adhäsivpaste                                                                                         | 549 |
| Teebaumöl                                                                                                         | 553 |
| Thuja (etherisches Öl)                                                                                            | 559 |
| Thymianöl, rot                                                                                                    | 563 |
| Thymianöl, weiß / Korianderöl                                                                                     | 569 |
| Vetiver Bourbon Öl                                                                                                | 575 |
| Wacholderbeeröl                                                                                                   | 581 |
| Wachssalbe (stabilisiert)                                                                                         | 587 |
| Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)                                                                             | 595 |
| Wasser und wässrige Lösungen                                                                                      | 601 |
| Weißes Vaselinöl                                                                                                  | 615 |
| Wintergreenöl                                                                                                     | 621 |
| Ylang-Ylangöl                                                                                                     | 627 |

|                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Zedernholzöl . . . . .                                                            | 631        |
| Zimtöl (Ceylon) . . . . .                                                         | 637        |
| Zirbelkieferöl . . . . .                                                          | 641        |
| Zypressenöl . . . . .                                                             | 647        |
| <b>Anhang</b>                                                                     | <b>653</b> |
| Zusätzliche Kalibrierproben ( <i>Typ A</i> ) . . . . .                            | 653        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ B</i> ) . . . . .                             | 655        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ C</i> ) . . . . .                             | 659        |
| Anforderungen an die Validierung . . . . .                                        | 665        |
| Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i> . . . . . | 666        |
| <b>Literatur</b>                                                                  | <b>667</b> |
| <b>Index</b>                                                                      | <b>669</b> |



## Einleitung

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

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

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

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

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

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

## Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

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

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

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

## Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

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

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

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



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

## Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

## Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

### 1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

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

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

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

Distanz kleiner als der Mindestabstand, so gelten die Substanzen als nicht sicher trennbar. Der Mindestabstand ist auf  $M \geq 9$  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.
- f) Wird eines der Kriterien verletzt (d) *Unterschrittener Mindestabstand zwischen zwei Substanzen* oder (e) *Eine Substanz wird als eine andere identifiziert*, entscheidet der Entwickler der Datenbank, welche der folgenden Optionen er anwendet:
- Er nimmt beide Substanzen aus der Datenbank. (Die Spektren bleiben in der Validierung und dürfen auch in den Aufbau eingehen. Sie werden aber nicht zur Prüfung angeboten.)
  - Er bildet eine Substanzgruppe mehrerer nicht sicher trennbarer Substanzen. Dann ist das Ergebnis mehrdeutig: Das chemometrische Modell stellt fest, dass es sich bei der Probe um eine der Substanzen aus der Gruppe handelt und dass es sich um keine andere Substanz handelt. Es kann aber nicht sagen, um welche der Substanzen es sich handelt. Um die eindeutige Identität festzustellen, muss der Anwender eine geeignete ergänzende Prüfung durchführen.
  - Er erstellt ein weiteres *chemometrisches Modell* mit geringerem Umfang, in das mindestens alle Substanzen der nicht sicher trennbaren Substanzgruppe eingehen (Zweite-Stufe-Modell). Zweite-Stufe-Modelle werden nur aufgerufen, wenn die erste Stufe festgestellt hat, dass es sich nur um eine der Substanzen handeln kann, die in den Aufbau der Zweiten Stufe eingegangen ist.
- g) Liegen für alle Substanzklassen *chemometrische Modelle* vor, die beide Kriterien erfüllen (Abstandsmatrix und keine *Falsch-Positiven*), so werden sie zusammen mit den Bewertungsalgorithmen zu einem *IdentModul* verbunden und verschlüsselt. Diese Einheit kann nicht mehr verändert werden. Sie wird durch die Validierung in ihrer Gesamtfunktion überprüft.

### 3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

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

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

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

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

#### 4. Validierungsläufe und Freigabe

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

#### Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

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

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

## Fazit

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

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



## Begriffserklärung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

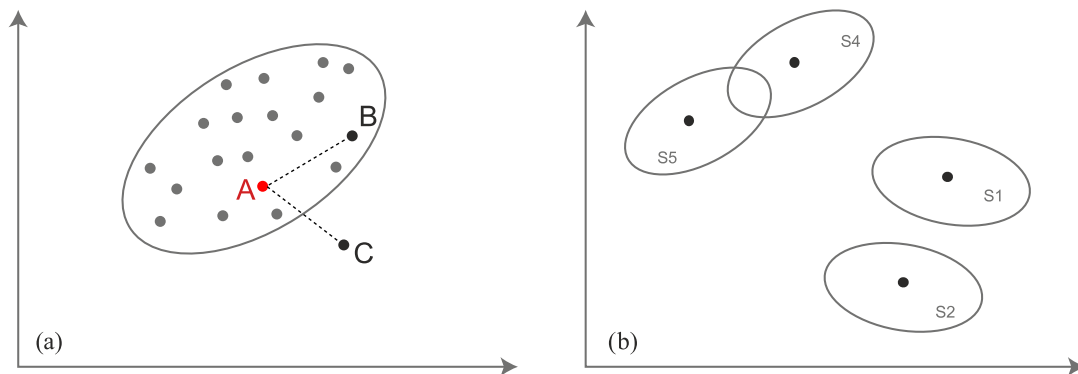


**Abbildung 1:** (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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

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

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

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

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

## Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* wurden insgesamt 61 903 Spektren von 5380 verschiedenen Chargen von insgesamt 214 Substanzen herangezogen.

## Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

| Substanzklasse                           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|------------------------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige) | 157        | 527     | 25 345   |

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 25 345 Spektren von 527 Chargen von 157 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

| Substanzklasse                           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|------------------------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige) | 209        | 509     | 23 521   |

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 23 521 Spektren von 509 Chargen von 209 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

| Substanzklasse                           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|------------------------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige) | 152        | 4545    | 13 037   |

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 13 037 Spektren von 4545 Chargen von 152 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

## Ergebnis der Validierung

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

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 25 295          | 0              | 2 509 205       |
| <b>Typ B</b> | 0              | 17 335          | 1096           | 2 331 745       |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12 103          | 465            | 1 290 931       |

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

|              | Spezifität                   | Erkennungsrate               |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,000 00 % (> 99,999 62 %) | 100,000 00 % (> 99,962 58 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,000 00 % (> 99,999 50 %) | 92,571 97 % (> 92,539 56 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,000 00 % (> 99,989 33 %) | 93,107 78 % (> 92,561 78 %)  |

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

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

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Alfason Basis Cresa®</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30723-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Alfason Basis Cresa®

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Alfason Basis Cresa®    | 5     | 1     | 48    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*<sup>®</sup> 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 *Alfason Basis Cresa*<sup>®</sup> in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Neribas <sup>®</sup> Salbe                   | 16,64                  | —                              |
| Alfason <sup>®</sup> Repair                  | 17,19                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Salbe               | 22,08                  | —                              |
| Bepanthen <sup>®</sup> Wund- und Heilsalbe   | 34,00                  | —                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe             | 49,08                  | —                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F | 67,95                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant        | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Astellas Pharma  | Alfason Basis Cr... | 12B11/77 | 30723     | 54       | entfällt   |
| Astellas Pharma  | Alfason Basis Cr... | 13D06/75 | 31071     | 40       | entfällt   |
| Astellas Pharma  | Alfason Basis Cr... | 15I46/79 | 32064     | 60       | entfällt   |
| Astellas Pharma  | Alfason Basis Cr... | 16D35/77 | 32815     | 40       | entfällt   |
| Karo Pharma G... | Alfason Basis Cr... | 20I48/79 | 35477     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 234 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*<sup>®</sup>. Diese

Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 25 111 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*®.
- 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 |
|-----------------|----------------------|-----------|----------|
| A.H.D.          | Alfason Basis Cresa® | 12/05/75  | 1        |
| Aenova          | Alfason Basis Cresa® | 21C63/75  | 3        |
| AHD             | Alfason Basis Cresa® | 13A18/76  | 1        |
| Alfason/Gehe    | Alfason Basis Cresa® | 161J31/75 | 1        |
| Alfason/krieger | Alfason Basis Cresa® | 17F10/76  | 1        |
| anzag           | Alfason Basis Cresa® | 18I13/76  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                         | Charge            | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------|----------|
| Astellas / Anzag           | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15J3/79           | 1        |
| Astellas / Noweda          | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 14J02/77          | 1        |
| Astellas / Noweda          | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15D11/79          | 2        |
| Astellas / Noweda          | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15D1179           | 1        |
| Astellas / Noweda          | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15J35/76          | 1        |
| Astellas Pharma GmbH/ A... | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 16D35/77          | 1        |
| Astellas Pharma GmbH       | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 16H03/76          | 1        |
| Astellas Pharma/Noweda     | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15J38/79          | 1        |
| Astellas Pharma            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 13K15/75          | 2        |
| Astellas Pharma            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 14C32/78          | 1        |
| Astellas Pharma            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 14J02/77          | 2        |
| Astellas Pharma            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15D11/79          | 3        |
| Astellas Pharma            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15H06/80          | 1        |
| Astellas Pharma            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 16A06/76          | 1        |
| Astellas/Alliance          | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15H06/80          | 1        |
| Astellas/Alliance          | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15J35/75          | 1        |
| Astellas/Alliance          | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 16J31/75          | 1        |
| Astellas/Gehe              | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 14C32/78          | 1        |
| Astellas/Gehe              | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15B14/76          | 1        |
| Astellas/Gehe              | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 16G03/75          | 1        |
| Astellas/Gehe              | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 19D65/76          | 3        |
| Astellas/Gehe              | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 20A14/75          | 2        |
| Astellas/Sanacorp          | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 19D65/78          | 1        |
| Astellas                   | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 13A16/76          | 1        |
| Astellas                   | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 14c32-78          | 1        |
| Astellas                   | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 14J02/77          | 1        |
| ASTellas                   | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 14J02/77          | 1        |
| Caelo                      | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15J35/75          | 1        |
| Caelo                      | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17017/76          | 1        |
| Caelo                      | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17EB/75           | 1        |
| Caelo                      | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17EB2/75          | 1        |
| Caeo/Noweda                | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15H06/80          | 1        |
| devesa/Phönix              | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17F08/76          | 2        |
| Ichtyol/Phönix             | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 13E08/75          | 1        |
| Karo Pharma AB             | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 20A14/75          | 1        |
| Karo Pharma                | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 20A13/75          | 1        |
| KaroPharma/Gehe            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 20A13/75          | 1        |
| Karopharma/SaNA            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 21LD2/75          | 3        |
| Lamotte/ Noweda            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 16A06/76          | 2        |
| Leo- Pharm                 | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 18D19/76          | 1        |
| LEO Pharma / Alliance H... | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17F20/76          | 1        |
| LEO Pharma / Noweda        | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17EB2/75          | 2        |
| LEO Pharma / Noweda        | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 18D20/75 (3x350g) | 1        |
| Leo Pharma A/S             | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 19D88/75          | 1        |
| Leo Pharma/Gehe            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 18A29/75          | 1        |
| Leo Pharma/Gehe            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 18F30/75          | 1        |
| LEO Pharma/Gehe            | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 19D87/75          | 1        |
| Leo Pharma/Phönix          | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 19D87/75          | 1        |
| Leo Pharma                 | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 19D65/76          | 1        |
| Leo/ Phönix                | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17F46/76          | 2        |
| LEO/Alliance Healthcare    | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 18D19/76          | 1        |
| Leo/Alliance               | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 18D20/75          | 2        |
| Leo/Gehe                   | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17C17/76          | 1        |
| Leo/Gehe                   | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17F44/76          | 1        |
| Leo/Gehe                   | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 18J36/75          | 1        |
| Leo/Phönix                 | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 18A29/75          | 1        |
| Leopharm/AEP               | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 17EB3/75          | 2        |
| Leopharm/Alliance hc       | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 18D20/75          | 2        |
| Noweda-Astella             | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 15A01/79          | 1        |
| Sanacorp                   | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 12F23/76          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                         | Charge   | Spektren |
|-----------|----------------------------------|----------|----------|
| Sanacorp  | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 13A16/76 | 1        |
| Sanacorp  | Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 13E08/75 | 1        |

- 12 949 Spektren von 1003 *Apo-Ident*-Kunden aus 4401 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 234             | 0              | 25 111          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 437          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 87              | 1              | 12 947          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,4359 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9129 %) | 98,8636 % (> 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30723     | 30723              | 0,00                      | 20,87                           |
| 31071     | 31071              | 0,00                      | 19,09                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 32064            | 32064                          | 0,00                                 | 24,16                                      |
| 32815            | 32815                          | 0,00                                 | 17,19                                      |
| 35477            | 35477                          | 0,00                                 | 27,86                                      |

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 | Alfason <sup>®</sup> Repair                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30724-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Alfason<sup>®</sup> Repair

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Alfason<sup>®</sup> Repair* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Alfason <sup>®</sup> Repair | 5     | 1     | 15    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Alfason<sup>®</sup> Repair* 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 *Alfason<sup>®</sup> Repair* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Alfason Basis Cresa <sup>®</sup>             | 10,52                  | —                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe             | 16,79                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> Lipocrema              | 39,22                  | —                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F | 47,14                  | —                              |
| Bepanthen <sup>®</sup> Wund- und Heilsalbe   | 64,31                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant        | Substanz                    | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|-----------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Astellas Pharma  | Alfason <sup>®</sup> Repair | 12F18/77 | 30724     | 55       | entfällt   |
| Astellas Pharma  | Alfason <sup>®</sup> Repair | 13E16/76 | 31069     | 40       | entfällt   |
| Astellas Pharma  | Alfason <sup>®</sup> Repair | 16G60/75 | 32993     | 40       | entfällt   |
| Karo Pharma G... | Alfason <sup>®</sup> Repair | 20G23/77 | 35476     | 40       | entfällt   |
| LEO Pharma GmbH  | Alfason <sup>®</sup> Repair | 17E20/75 | 33790     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 215 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason<sup>®</sup> Repair*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 25 130 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason<sup>®</sup> Repair*.
- 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 |
|-----------------|-----------------------------|----------|-----------|----------|
| Astellas Pharma | Alfason <sup>®</sup> Repair | 15K07/77 | 32562     | 40       |

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfason<sup>®</sup> Repair*.
- 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 |
|-----------------------|-----------------------------|----------|----------|
| Astellas              | Alfason <sup>®</sup> Repair | 13H02/76 | 1        |
| Astellas              | Alfason <sup>®</sup> Repair | 15J09/75 | 1        |
| GEHE                  | Alfason <sup>®</sup> Repair | 17J11/79 | 1        |
| GEHE                  | Alfason <sup>®</sup> Repair | 17J13/76 | 1        |
| GEHE                  | Alfason <sup>®</sup> Repair | 17K83/75 | 1        |
| GEHE                  | Alfason <sup>®</sup> Repair | 18EB5/75 | 1        |
| GEHE                  | Alfason <sup>®</sup> Repair | 18I90/75 | 1        |
| Karo Pharma/Noweda    | Alfason <sup>®</sup> Repair | 20F45/77 | 1        |
| LeoPharma A/S /Noweda | Alfason <sup>®</sup> Repair | 18B26/76 | 1        |
| LeoPharma A/S /Noweda | Alfason <sup>®</sup> Repair | 18I88/75 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                    | Charge   | Spektren |
|-----------------------|-----------------------------|----------|----------|
| LeoPharma A/S /Noweda | Alfason <sup>®</sup> Repair | 19D05/75 | 1        |
| Phoenix               | Alfason <sup>®</sup> Repair | 15/03/75 | 1        |
| Phönix                | Alfason <sup>®</sup> Repair | 15J09/75 | 1        |
| PHÖNIX                | Alfason <sup>®</sup> Repair | 17E77/75 | 2        |
| PHÖNIX                | Alfason <sup>®</sup> Repair | 17E81/75 | 2        |
| PHÖNIX                | Alfason <sup>®</sup> Repair | 17F72/75 | 1        |

- 13 019 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4435 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 215             | 0              | 25 130          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 22              | 18             | 23 481          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 10              | 8              | 13 017          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,2093 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 55,0000 % (> 47,5000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9155 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30724     | 30724                  | 0,00                         | 20,17                              |
| 31069     | 31069                  | 0,00                         | 9,01                               |
| 32993     | 32993                  | 0,00                         | 15,60                              |
| 33790     | 33790                  | 0,00                         | 16,79                              |
| 35476     | 35476                  | 0,00                         | 17,55                              |

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 | Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant <sup>®</sup> Kindercreme |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                              |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                            |
| Berichtsnummer                     | 30970-2022-09-10                                                      |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany       |

## Relevante Substanznamen

Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant<sup>®</sup> Kindercreme; ALLERGIKA<sup>®</sup> – Nachtkerzenöl Creme 20%; Dermifant<sup>®</sup> Kindercreme

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

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

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe                                                  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant <sup>®</sup><br>Kindercreme | 7     | 5     | 10    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant<sup>®</sup> Kindercreme* 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 *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant<sup>®</sup> Kindercreme* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio              | 13,21                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic      | 21,00                  | —                              |
| Lipoderm <sup>®</sup> Lotion                   | 21,54                  | —                              |
| Dermatest Basis Salbe                          | 21,69                  | —                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F   | 23,51                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic Plus | 25,60                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme        | 30,10                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo        | 36,51                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio            | 39,31                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber              | 40,32                  | —                              |
| Eucerinum W/O-Grundlage                        | 43,17                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme             | 43,63                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic           | 48,40                  | —                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Augenlidcreme MED     | 54,20                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz                        | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Nac... | 1504021 | 31725     | 60       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Nac... | 1511051 | 31871     | 60       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Nac... | 1609043 | 33486     | 40       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kinde... | 1210082 | 30970     | 80       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kinde... | 1303033 | 31062     | 40       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kinde... | 1705043 | 33639     | 40       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kinde... | 2103037 | 35570     | 50       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 370 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant<sup>®</sup> Kindercreme*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 24 975 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant<sup>®</sup> Kindercreme*.
- 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 |
|-----------|---------------------------------------------|---------|-----------|----------|
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Nachtkerzenöl C... | 1607031 | 32756     | 40       |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Nachtkerzenöl C... | 1410062 | 32909     | 40       |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Nachtkerzenöl C... | 2103051 | 35571     | 50       |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kindercreme          | 1607032 | 32754     | 40       |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kindercreme          | 1801010 | 34033     | 40       |

- 23 311 Spektren aus insgesamt 504 Chargen von 207 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

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.

- 16 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme*.
- 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 |
|----------------------------|------------------------|---------|----------|
| Allergika Pharma GmbH      | Dermifant® Kindercreme | 1410072 | 1        |
| Allergika Pharma/Alliance  | Dermifant® Kindercreme | 1511052 | 1        |
| Allergika/Gehe             | Dermifant® Kindercreme | 1502013 | 1        |
| Allergika/Phönix           | Dermifant® Kindercreme | 1509042 | 1        |
| Gehe                       | Dermifant® Kindercreme | 1407053 | 1        |
| Phönix EK:10,19 EUR ...    | Dermifant® Kindercreme | 1703024 | 1        |
| Phönix                     | Dermifant® Kindercreme | 1312102 | 2        |
| Sanacorp WE: 01.09.17 ...  | Dermifant® Kindercreme | 1705043 | 1        |
| Sanacorp WE: 09.11.17 1... | Dermifant® Kindercreme | 1708063 | 2        |
| Sanacorp7Mida WE:13.01...  | Dermifant® Kindercreme | 1711094 | 4        |
| WE:Phoenix 10.12.2016 ...  | Dermifant® Kindercreme | 1609042 | 1        |

- 13 021 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4439 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 370             | 0              | 24 975          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 210             | 0              | 23 311          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 15              | 1              | 13 021          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9615 %) | 100,0000 % (> 98,3784 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 97,1429 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9259 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30970     | 30970              | 0,00                      | 17,68                           |
| 31062     | 31062              | 0,00                      | 21,31                           |
| 31725     | 31725              | 0,00                      | 19,37                           |
| 31871     | 31871              | 0,00                      | 17,87                           |
| 33486     | 33486              | 0,00                      | 18,20                           |
| 33639     | 33639              | 0,00                      | 18,62                           |
| 35570     | 35570              | 0,00                      | 16,58                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>ALLERGIKA<sup>®</sup> – Augenlidcreme MED</b>                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005284-2022-09-10                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

ALLERGIKA<sup>®</sup> – Augenlidcreme MED

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe ALLERGIKA<sup>®</sup> – Augenlidcreme MED werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe                    | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------------------|-------|-------|-------|
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Augenlidcreme MED | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *ALLERGIKA® – Augenlidcreme MED* 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 *ALLERGIKA® – Augenlidcreme MED* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Neuroderm® Pflegecreme             | 8,72                   | –                              |
| DMS®-Basiscreme Classic            | 10,75                  | –                              |
| Eucerinum W/O-Grundlage            | 11,07                  | –                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber  | 12,26                  | –                              |
| Abitima® clinic Körpercreme        | 13,57                  | –                              |
| Excipial® U Lipolotio              | 14,72                  | –                              |
| Basiscreme Taoasis                 | 15,36                  | –                              |
| DMS®-Basiscreme High Classic       | 15,93                  | –                              |
| DMS®-Basiscreme High Classic Plus  | 18,04                  | –                              |
| Excipial® U10 Lipolotio            | 20,72                  | –                              |
| Linola® Hautmilch                  | 23,14                  | –                              |
| Neribas® Creme                     | 23,60                  | –                              |
| Lipoderm® Lotion                   | 24,00                  | –                              |
| ALLERGIKA® – Gesichtscreme MED     | 24,43                  | –                              |
| Asche Basis® Lotio                 | 26,08                  | –                              |
| Asche Basis® Creme                 | 28,26                  | –                              |
| Neuroderm® Pflege Lotio            | 28,31                  | –                              |
| Excipial® Hydrocreme               | 32,28                  | –                              |
| Dermatop® Basiscreme               | 36,52                  | –                              |
| La Roche-Posay Toleriane           | 37,66                  | –                              |
| Fabitol® Basis Creme               | 40,09                  | –                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR             | 41,06                  | –                              |
| ALLERGIKA® – Lipolotio Urea 5% F   | 42,66                  | –                              |
| Dermatest Basis Salbe              | 46,68                  | –                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber | 49,04                  | –                              |
| Dexeryl®                           | 51,19                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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



| Lieferant | Substanz                        | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Aug... | 2103030 | 35499     | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Aug... | 2007042 | 35501     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe ALLERGIKA<sup>®</sup> – Augenlidcreme MED. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 265 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die HiperScan GmbH aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe ALLERGIKA<sup>®</sup> – Augenlidcreme MED.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                                   | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------------------------|---------|-----------|----------|
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Augenlidcreme MED | 2102010 | 35500     | 40       |

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die HiperScan GmbH aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der HiperScan GmbH aufgenommen worden sind und die nicht 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 ALLERGIKA<sup>®</sup> – Augenlidcreme MED.

- 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.
- 13037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 25 265          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 481          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9621 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 35499     | 35499              | 0,00                      | 10,75                           |
| 35501     | 35501              | 0,00                      | 13,90                           |

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 | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30973-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

ALLERGIKA<sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe ALLERGIKA<sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe                      | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------------------|-------|-------|-------|
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F | 4     | 1     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *ALLERGIKA® – Lipolotio Urea 5% F* 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 *ALLERGIKA® – Lipolotio Urea 5% F* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dermatest Basis Salbe                | 15,35                  | –                              |
| Neuroderm® Pflegecreme Lipo          | 16,00                  | –                              |
| Excipial® U Lipolotio                | 34,19                  | –                              |
| ALLERGIKA® – Nachtkerzenöl Creme 20% | 35,35                  | –                              |
| Dermifant® Kindercreme               | 47,98                  | –                              |
| DMS®-Basiscreme High Classic         | 59,37                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *ALLERGIKA® – Lipolotio Urea 5% F* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Allergika | ALLERGIKA® – Lip... | 1205050  | 30973     | 80       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA® – Lip... | 13112021 | 31766     | 60       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA® – Lip... | 1801022  | 34362     | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA® – Lip... | 2011033  | 35569     | 50       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *ALLERGIKA® – Lipolotio Urea 5% F*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 25 115 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *ALLERGIKA® – Lipolotio Urea 5% F.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                        | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|---------|-----------|----------|
| Allergika | ALLERGIKA® – Lipolotio Urea ... | 1502011 | 32766     | 40       |
| Allergika | ALLERGIKA® – Lipolotio Urea ... | 1502011 | 33482     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *ALLERGIKA® – Lipolotio Urea 5% F.*
- 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 |
|-----------------------|---------------------------------|---------|----------|
| Allergika Pharma GmbH | ALLERGIKA® – Lipolotio Urea ... | 1502011 | 1        |
| Allergika/Ebert       | ALLERGIKA® – Lipolotio Urea ... | 1810043 | 1        |
| Noweda                | ALLERGIKA® – Lipolotio Urea ... | 2006020 | 1        |

- 13 034 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4447 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 230             | 0              | 25 115          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| Typ C | 0              | 3               | 0              | 13 034          |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,3913 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9415 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30973     | 30973              | 0,00                      | 20,31                           |
| 31766     | 31766              | 0,00                      | 34,35                           |
| 34362     | 34362              | 0,00                      | 27,78                           |
| 35569     | 35569              | 0,00                      | 18,43                           |

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 | <b>alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%</b>                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31464-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%

### Besondere Hinweise

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

- Hinweis: Derzeit nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe             | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|
| alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85% | 1     | 3     | 9     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% 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 *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz    | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------|------------------------|--------------------------------|
| Citronellöl | 48,37                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 225 Spektren aus insgesamt 523 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                        | Charge      | Spektren |
|----------------------|---------------------------------|-------------|----------|
| Caelo                | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 14322713    | 1        |
| Caelo                | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18058503    | 1        |
| Caelo                | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18058504    | 1        |
| Caelo                | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18058506    | 1        |
| Caelo                | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18306001    | 2        |
| Caelo                | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18306002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 19000485002 | 1        |
| Spangro 28.01.2019   | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18058506    | 1        |
| Spangro 28.1.2019    | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 180580506   | 1        |
| Spinnrad             | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 920303032   | 1        |

- 13 026 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4441 Chargen von 151 weiteren Substanzen.

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

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 25 225          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 11              | 0              | 13 026          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9619 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9275 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31464     | 31464              | 0,00                      | 50,94                           |
| 31465     | 31465              | 0,00                      | 50,88                           |

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 | Angelikawurzelöl                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30535-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

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

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Angelikawurzelöl        | 5     | 2     | 7     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl* 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 *Angelikawurzelöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Latschenkiefernöl | 13,68                  | —                              |
| Weihrauchöl       | 24,92                  | —                              |
| Spearmintöl       | 25,06                  | —                              |
| Zirbelkieferöl    | 28,87                  | —                              |
| Majoranöl         | 31,35                  | —                              |
| Fichtennadelöl    | 36,59                  | —                              |
| Weißtannenöl      | 38,82                  | —                              |
| Cistrosenöl       | 42,32                  | —                              |
| Wacholderbeeröl   | 42,96                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl     | 43,80                  | —                              |
| Campheröl         | 44,62                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz         | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | 33019-109871BAG90451 | 30964     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | 4053-116078          | 31682     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | 2829199-122587       | 31780     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | 3029209-123992       | 32068     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | B3039-9598           | 35074     | 20       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 25 105 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz         | Charge         | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|------------------|----------------|--------------------|----------|
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | 3029209-125059 | 32477              | 40       |
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | 1839219-127663 | 33644              | 40       |
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | B3039-9598     | 35074 <sup>†</sup> | 20       |

- 23 421 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

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

- 13 030 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4443 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 25 105          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 20             | 23 421          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 1              | 13 030          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 80,0000 % (> 77,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9305 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30964     | 30964                  | 0,00                         | 28,25                              |
| 31682     | 31682                  | 0,00                         | 25,55                              |
| 31780     | 31780                  | 0,00                         | 29,06                              |
| 32068     | 32068                  | 0,00                         | 24,92                              |
| 35074     | 35074                  | 0,00                         | 16,21                              |

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 | <b>Anisöl Bio</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30670-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Anisöl Bio

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Anisöl Bio              | 2     | 3     | 32    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio* 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 *Anisöl Bio* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz    | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------|------------------------|--------------------------------|
| Fenchelöl   | 44,63                  | –                              |
| Basilikumöl | 81,57                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen



die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 361 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 42 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*.
- 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 |
|------------------------|------------|-------------|----------|
| Apotheker S Bauer&Comp | Anisöl Bio |             | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 12322503    | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 12322507    | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 13056105    | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 15148901    | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 17150001    | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 182445002   | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 18307513    | 2        |
| Phönix 10.04.2017      | Anisöl Bio | 15337020    | 1        |
| Schubert               | Anisöl Bio | 1236E0-1518 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz   | Charge            | Spektren |
|------------------|------------|-------------------|----------|
| Taoasis GmbH     | Anisöl Bio | 2721-8434         | 1        |
| Taoasis GmbH     | Anisöl Bio | 2721-8650         | 1        |
| Taoasis GmbH     | Anisöl Bio | 6142-10446        | 1        |
| Taoasis/Noweda   | Anisöl Bio | 1465-121083h08    | 1        |
| Taoasis/Noweda   | Anisöl Bio | 2241027-120928H07 | 1        |
| Taoasis/Sanacorp | Anisöl Bio | 26735-111137      | 2        |
| Taoasis/Sanacorp | Anisöl Bio | 26735-112250      | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 130910-113040     | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 1492-121627       | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 1492-123225       | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 1492-125315       | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 1492-125379       | 2        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 2241027-120196    | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 2336-5388         | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 2336-7107         | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 26569-115911      | 2        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 26735-108555      | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 26735-110455      | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 26735-111137      | 2        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 26735-113054      | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 2721-8434         | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 2721-8650         | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 42803-1177        | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 42803-127333      | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 42803-290         | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 42803-772         | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 8731-12846        | 1        |

- 12 995 Spektren von 1003 *Apo-Ident*-Kunden aus 4416 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 134             | 26             | 23 321          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 38              | 4              | 12 995          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9499 %) | 83,7500 % (> 81,8750 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9236 %) | 90,4762 % (> 83,3333 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31681     | 31681              | 0,00                      | 44,63                           |
| 32794     | 32794              | 0,00                      | 46,54                           |
| 32935     | 32935              | 0,00                      | 49,74                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Arganöl</b>                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 32168-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Arganöl; Oleum Arganiae

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Arganöl                 | 2     | 2     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl* 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 *Arganöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Balm Bio Nature         | 10,73                  | –                              |
| Excipial® Mandelölsalbe | 24,42                  | –                              |
| Lachsöl                 | 48,57                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

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

- 25 245 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*.
- 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                | Arganöl  | 17198305 | 1        |
| Caelo                | Arganöl  | 18122701 | 1        |
| Caelo                | Arganöl  | 18163404 | 1        |
| Caelo                | Arganöl  | 18163408 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Arganöl  | 18122701 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Arganöl  | 19116406 | 1        |

- 13 031 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4445 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 25 245          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 0              | 13 031          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9620 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9319 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32168     | 32168              | 0,00                      | 17,84                           |
| 32571     | 32571              | 0,00                      | 14,41                           |

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 | <b>Balm Bio Nature</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31645-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Balm Bio Nature; Basis Balm

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Excipial® Mandelölsalbe   | 10,51                  | —                              |
| Arganöl                   | 14,03                  | —                              |
| Wachssalbe (stabilisiert) | 43,90                  | —                              |
| Lachsöl                   | 46,72                  | —                              |
| Salicyl-Vaseline 10%      | 52,03                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 25 145 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 13 025 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4449 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 13 025          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9271 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31645     | 31645              | 0,00                      | 15,81                           |
| 31724     | 31724              | 0,00                      | 19,64                           |
| 32994     | 32994              | 0,00                      | 10,51                           |
| 34115     | 34115              | 0,00                      | 19,36                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Bananen-Aroma</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31105-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Bananen-Aroma

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Bananen-Aroma           | 3     | 2     | 12    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma* 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 *Bananen-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Nicotin  | 118,47                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

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



- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen 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     | Bananen-Aroma | 16089305    | 33496     | 40       |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 20004505002 | 36050     | 40       |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 16089305    | 33608     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 29 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*.
- 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     | Bananen-Aroma | 12302509 | 1        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 14353707 | 1        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 14353709 | 1        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 16089304 | 2        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 16089305 | 2        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 17189001 | 4        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 17189002 | 2        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 18017201 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz      | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------|-------------|----------|
| Caelo                      | Bananen-Aroma | 18017202    | 1        |
| Caelo                      | Bananen-Aroma | 18017205    | 2        |
| Caelo                      | Bananen-Aroma | 191853001   | 2        |
| Caelo                      | Bananen-Aroma | 19185301    | 2        |
| Caelo                      | Bananen-Aroma | 20004505001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa... | Bananen-Aroma | 19185301    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Bananen-Aroma | 18017202    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Bananen-Aroma | 18017205    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Bananen-Aroma | 191853001   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Bananen-Aroma | 20004505001 | 1        |

- 13 008 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4437 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 29              | 0              | 13 008          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9242 %) | 100,0000 % (> 79,3103 %) |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31105     | 31105                  | 0,00                         | 176,76                             |
| 31606     | 31606                  | 0,00                         | 175,95                             |
| 33687     | 33687                  | 0,00                         | 174,59                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Basilikumöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30751-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Basilikumöl; Ocimum basilicum oleum; Oleum ocimum basilicum

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz   | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Anisöl Bio | 90,33                     | –                                 |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 245 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 401 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 25 245          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

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

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9620 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 31755            | 31755                     | 0,00                             | 146,79                                 |
| 33725            | 33725                     | 0,00                             | 156,52                                 |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Beifußöl                                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30842-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Beifußöl; Oleum artemisia vulgaris

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Beifußöl                | 2     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl* 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 *Beifußöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Thuja (etherisches Öl) | 53,22                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 245 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23321 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 13036 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4449 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 25 245          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 44              | 156            | 23 321          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 1              | 13 036          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9620 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 22,0000 % (> 20,5000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9799 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31637     | 31637              | 0,00                      | 67,59                           |
| 34209     | 34209              | 0,00                      | 80,56                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Benzoe Siamöl 20%</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30456-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Benzoe Siamöl 20%; Oleum styrax tonkinensis

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Benzoe Siamöl 20%       | 5     | 1     | 15    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%* 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 *Benzoe Siamöl 20%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Spanischhopfenöl | 90,63                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 25 125 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge       | Spektren |
|-----------|-------------------|--------------|----------|
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 59023-125420 | 1        |
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 62330-124547 | 1        |
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 63287-126233 | 1        |
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 8071-12402   | 1        |
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 8211-13793   | 1        |
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 474084-96350 | 1        |

- 13 019 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4433 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 25 125          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 67              | 13             | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 17              | 1              | 13 019          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 83,7500 % (> 80,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9255 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31256     | 31256                  | 0,00                         | 90,98                              |
| 31843     | 31843                  | 0,00                         | 90,63                              |
| 32974     | 32974                  | 0,00                         | 95,77                              |
| 33855     | 33855                  | 0,00                         | 98,05                              |
| 33944     | 33944                  | 0,00                         | 100,23                             |

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 | Bepanthen® Wund- und Heilsalbe                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31048-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Bepanthen® Wund- und Heilsalbe

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe        | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| Bepanthen® Wund- und Heilsalbe | 4     | 2     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe* 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 *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Asche Basis® Salbe   | 12,56                  | –                              |
| Neribas® Salbe       | 19,73                  | –                              |
| Alfason Basis Cresa® | 35,13                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Bayer     | Bepanthen® Wund-... | GP00LB9 | 31048     | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Bepanthen® Wund-... | GP012SS | 31758     | 60       | entfällt   |
| Bayer     | Bepanthen® Wund-... | GP01CTH | 33613     | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Bepanthen® Wund-... | GP02287 | 35472     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 165 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe*.
- 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 |
|--------------|--------------------------------|----------|----------|
| Bayer/Phönix | Bepanthen® Wund- und Heilsalbe | G001XHE  | 1        |
| Bayer        | Bepanthen® Wund- und Heilsalbe | GP01AUE  | 1        |
| Bayer        | Bepanthen® Wund- und Heilsalbe | GP01R60  | 1        |
| Bombastus    | Bepanthen® Wund- und Heilsalbe | GP01-DR9 | 1        |

- 13 033 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4446 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 180             | 0              | 25 165          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| Typ C | 0              | 4               | 0              | 13 033          |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9367 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31048     | 31048              | 0,00                      | 30,38                           |
| 31758     | 31758              | 0,00                      | 34,07                           |
| 33613     | 33613              | 0,00                      | 33,75                           |
| 35472     | 35472              | 0,00                      | 29,23                           |

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 | <b>Bergamottöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30307-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Bergamottöl; Bergamotte; Oleum bergamottae; Oleum citrus bergamia

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Bergamottöl             | 2     | 2     | 22    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl* 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 *Bergamottöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Kamille, blau (etherisches Öl) | 23,73                  | —                              |
| Spearmintöl                    | 36,69                  | —                              |
| Latschenkiefernöl              | 56,09                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 165 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*.
- 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 |
|-----------|-------------|--------------|----------|
| Bombastus | Bergamottöl | 19006566     | 2        |
| Bombastus | Bergamottöl | 20002503     | 1        |
| Bombastus | Bergamottöl | 264008       | 1        |
| Bombastus | Bergamottöl | 280260       | 1        |
| Bombastus | Bergamottöl | 53731-125890 | 1        |
| Caelo     | Bergamottöl | 12020702     | 1        |
| Caelo     | Bergamottöl | 13141501     | 2        |
| Caelo     | Bergamottöl | 192330002    | 1        |
| Caelo     | Bergamottöl | 192330009    | 1        |
| Caelo     | Bergamottöl | 7962         | 1        |
| Kaders    | Bergamottöl | 130564       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge               | Spektren |
|-----------|-------------|----------------------|----------|
| Noweda    | Bergamottöl | 271858               | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 32338-109135         | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 32579-111866         | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 33110-110701         | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 33697-112408         | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 6267IT-L02           | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 73340-506            | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 77879-3984           | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 96243                | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | B130301-110610       | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | d01be14m-121110bag90 | 1        |

- 13 013 Spektren von 1004 *Apo-Ident*-Kunden aus 4428 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 25 165          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 20              | 4              | 13 013          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9247 %) | 83,3333 % (> 70,8333 %)  |

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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31641     | 31641              | 0,00                      | 30,25                           |
| 31760     | 31760              | 0,00                      | 28,67                           |
| 31784     | 31784              | 0,00                      | 27,26                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Bergbohnenkrautöl</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33820-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Bergbohnenkrautöl

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Thymianöl, rot   | 24,20                  | –                              |
| Spanischhopfenöl | 40,73                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 265 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.



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

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

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

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

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 25 265          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 481          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

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

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9621 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 33820            | 33820                     | 0,00                             | 26,78                                  |
| 33821            | 33821                     | 0,00                             | 24,20                                  |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30966-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

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

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

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

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe                         | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl | 17    | 7     | 112   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl* 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 *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Rosmarin Campheröl         | 10,04                  | —                              |
| Cistrosenöl                | 25,90                  | —                              |
| Ysopöl                     | 28,19                  | —                              |
| Ravensara (etherisches Öl) | 29,23                  | —                              |
| Myrtenöl                   | 31,11                  | —                              |
| Majoranöl                  | 40,07                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl         | 41,68                  | —                              |
| Angelikawurzelöl           | 45,49                  | —                              |
| Salbeiöl                   | 46,36                  | —                              |
| Zedernholzöl               | 57,18                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz               | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------|-----------------------|-----------|----------|--------------------|
| Primavera | Cajeput (etheris. ...) | 00012A27              | 34401     | 40       | entfällt           |
| Taoasis   | Cajeput (etheris. ...) | 130829-112094BAG90451 | 31136     | 40       | entfällt           |
| Taoasis   | Cajeput (etheris. ...) | 1662-124326           | 32173     | 40       | entfällt           |
| Taoasis   | Cajeput (etheris. ...) | 1724-127033           | 33657     | 40       | entfällt           |
| Primavera | Eucalyptusöl           | 00178A27              | 34374     | 40       | entfällt           |
| Taoasis   | Eucalyptusöl           | 527885-109705A        | 30966     | 40       | entfällt           |
| Taoasis   | Eucalyptusöl           | 7271001-121014        | 31694     | 60       | entfällt           |
| Taoasis   | Eucalyptusöl           | 043127A-125381        | 32903     | 40       | entfällt           |
| Caelo     | Niaouliöl              | 13099606              | 31420     | 60       | AR-14-FG-012561-01 |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Niaouliöl  | 00410K26       | 34380     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Niaouliöl  | 34167-116962   | 31548     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Niaouliöl  | 40428-124242   | 32174     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Niaouliöl  | 1500450-125771 | 32970     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosmarinöl | 3231031-117639 | 31551     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosmarinöl | 1921019-120666 | 31691     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosmarinöl | 1862-126630    | 32933     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosmarinöl | 2150-2819      | 34104     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 780 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 17 verschiedenen Chargen.
- 24 565 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 121 Spektren aus insgesamt 500 Chargen von 205 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 162 Spektren von 70 *Apo-Ident*-Kunden aus 115 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl*.
- 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 |
|---------------------------|--------------------------|-------------|----------|
| Apothker Bauer & Cie. oHG | Rosmarinöl               |             | 1        |
| Aurica                    | Cajeput (etherisches Öl) | 11024710    | 1        |
| Bauer                     | Niaouliöl                | 6558611608  | 1        |
| Bergland                  | Eucalyptusöl             | K801202     | 2        |
| Bombastus                 | Cajeput (etherisches Öl) | 18001011    | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 18005784    | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 18006426    | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 19002892    | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 19004174    | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 19005837    | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 289701      | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 297737      | 1        |
| Bombastus                 | Rosmarinöl               | 301449      | 2        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 303327      | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 303336      | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 305608      | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 305628      | 1        |
| Bombastus                 | Cajeput (etherisches Öl) | 307412      | 1        |
| Bombastus                 | Eucalyptusöl             | 307667      | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 11324112    | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 13106407LOT | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 14039603    | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 15063309    | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 15400202    | 3        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 15400203    | 2        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 15400206    | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 15400217    | 1        |
| Caelo                     | Rosmarinöl               | 15442017    | 2        |
| Caelo                     | Rosmarinöl               | 16276903    | 1        |
| Caelo                     | Rosmarinöl               | 16276905    | 1        |
| Caelo                     | Niaouliöl                | 16312603    | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 16351301    | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 16351309    | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 16351312    | 3        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 1703030-01  | 1        |
| Caelo                     | Rosmarinöl               | 17326714    | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 17337701    | 1        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 18171701    | 2        |
| Caelo                     | Eucalyptusöl             | 18171714    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                 | Charge            | Spektren |
|----------------------------|--------------------------|-------------------|----------|
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 19016712          | 1        |
| Caelo                      | Rosmarinöl               | 191803011         | 3        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 20004134004       | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 300881            | 1        |
| Caelo                      | Rosmarinöl               | 306506            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH Hi... | Eucalyptusöl             | 15063312          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH Hi... | Eucalyptusöl             | 15400203          | 1        |
| Euro OTC                   | Eucalyptusöl             | 1412030-01        | 1        |
| Euro OTC                   | Rosmarinöl               | 151101602         | 1        |
| Kögl                       | Eucalyptusöl             | 397311160117      | 1        |
| Noweda                     | Eucalyptusöl             | 8819ES-Mo1        | 1        |
| PVL                        | Cajeput (etherisches Öl) | 150712            | 1        |
| TAOASIS GmbH D-32758 De... | Cajeput (etherisches Öl) | 1989-2818         | 1        |
| Taoasis/Noweda             | Niaouliöl                | 5091MGK10         | 1        |
| Taoasis/Sanacorp           | Cajeput (etherisches Öl) | L201323018-113057 | 1        |
| Taoasis/Taoasis            | Rosmarinöl               | 128391-ESJ05      | 1        |
| Taoasis/Taoasis            | Niaouliöl                | 1500450-5752      | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 107371-6271       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1301-121889       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1301-32758        | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 130205-111868     | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 130829-113045     | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 131010-115487     | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 131010-117241     | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 131010-117257     | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 1500450-125771    | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 1500450-12690     | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1518-122691       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1518-122790       | 1        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 1526-123355       | 1        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 1526-125088       | 1        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 1614-125089       | 12       |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1662-124870       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-125910       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-126425       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-127010       | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-127033       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-127654       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-129091       | 1        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 1862-127716       | 1        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 1862-128861       | 1        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 1972-2523         | 2        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 1972-773          | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1989-1032         | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1989-955          | 3        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1989-956          | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 22553-120413      | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 22553-120482      | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 22553-121510      | 1        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 2331-2821         | 2        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 2331-6428         | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 24077-106468      | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 2490-4102         | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 2490-5372         | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 2490-6100         | 1        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 26057-119164      | 1        |
| Taoasis                    | Rosmarinöl               | 26057-122996      | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 33364-110871      | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 40428-123092      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge            | Spektren |
|-----------|--------------------------|-------------------|----------|
| Taoasis   | Niaouliöl                | 40428-128260      | 4        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 43703-122178      | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 43703-122404      | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 52046-124692      | 2        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 543495-112704     | 1        |
| Taoasis   | Cajeput (etherisches Öl) | 661027-117257     | 2        |
| Taoasis   | Cajeput (etherisches Öl) | 661027-118368     | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 67253-127038      | 2        |
| Taoasis   | Cajeput (etherisches Öl) | 6781012-119058    | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 75793-129093      | 2        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 79948-858         | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 82675-1874        | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 91092-3355        | 2        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 98837-4013        | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 98937-4013        | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl             | 98937-5299        | 2        |
| Taoasis   | Cajeput (etherisches Öl) | AR1906451-10605   | 4        |
| Taoasis   | Cajeput (etherisches Öl) | AR1906451-10606   | 1        |
| Taoasis   | Cajeput (etherisches Öl) | L201323018-113057 | 1        |

- 12 875 Spektren von 1004 *Apo-Ident*-Kunden aus 4335 Chargen von 148 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 780             | 0              | 24 565          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 400             | 0              | 23 121          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 160             | 2              | 12 875          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9615 %) | 100,0000 % (> 99,2308 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9494 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9226 %) | 98,7654 % (> 96,9136 %)  |

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

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



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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30966     | 30966              | 0,00                      | 37,14                           |
| 31136     | 31136              | 0,00                      | 56,65                           |
| 31420     | 31420              | 0,00                      | 28,19                           |
| 31548     | 31548              | 0,00                      | 50,29                           |
| 31551     | 31551              | 0,00                      | 21,57                           |
| 31691     | 31691              | 0,00                      | 16,64                           |
| 31694     | 31694              | 0,00                      | 35,37                           |
| 32173     | 32173              | 0,00                      | 55,73                           |
| 32174     | 32174              | 0,00                      | 39,23                           |
| 32903     | 32903              | 0,00                      | 30,67                           |
| 32933     | 32933              | 0,00                      | 29,11                           |
| 32970     | 32970              | 0,00                      | 45,02                           |
| 33657     | 33657              | 0,00                      | 58,32                           |
| 34104     | 34104              | 0,00                      | 23,67                           |
| 34374     | 34374              | 0,00                      | 33,47                           |
| 34380     | 34380              | 0,00                      | 45,27                           |
| 34401     | 34401              | 0,00                      | 61,95                           |

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 | Campheröl                                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33826-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Campheröl; Kampferöl

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Angelikawurzelöl | 23,15                  | —                              |
| Majoranöl        | 25,04                  | —                              |
| Ysopöl           | 32,82                  | —                              |
| Cistrosenöl      | 37,77                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl    | 40,67                  | —                              |
| Zirbelkieferöl   | 40,97                  | —                              |
| Weißtannenöl     | 43,39                  | —                              |
| Zypressenöl      | 43,49                  | —                              |
| Fichtennadelöl   | 48,22                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*. Diese Proben

sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 25 265 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 25 265          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 481          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9621 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33826     | 33826              | 0,00                      | 31,46                           |
| 33827     | 33827              | 0,00                      | 31,00                           |

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 | Cardamom (etherisches Öl)                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33813-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cardamom (etherisches Öl)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

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

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cistrosenöl        | 29,65                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl | 39,75                  | —                              |
| Manukaöl           | 42,55                  | —                              |
| Kamillenöl, röm.   | 45,26                  | —                              |
| Salbeiöl           | 46,74                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 265 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser



Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 80              | 0              | 25 265          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 481          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9621 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33813     | 33813              | 0,00                      | 46,80                           |
| 33961     | 33961              | 0,00                      | 46,74                           |

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 | Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                                          |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                                        |
| Berichtsnummer                     | 30961-2022-09-10                                                                  |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany                   |

## Relevante Substanznamen

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

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe                                                           | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl | 21    | 15    | 75    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl* 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 *Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ravensara (etherisches Öl)    | 19,91                  | —                              |
| Neroliöl                      | 28,36                  | —                              |
| Zedernholzöl                  | 28,54                  | —                              |
| Melisse 30 % (etherisches Öl) | 28,64                  | —                              |
| Majoranöl                     | 31,65                  | —                              |
| Zypressenöl                   | 31,81                  | —                              |
| Angelikawurzelöl              | 32,69                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl            | 36,94                  | —                              |
| Thymianöl, weiss              | 37,75                  | —                              |
| Schafgarbenöl                 | 38,62                  | —                              |
| Salbeiöl                      | 38,96                  | —                              |
| Rosmarin Campheröl            | 40,28                  | —                              |
| Ingweröl                      | 43,84                  | —                              |
| Niaouliöl                     | 45,26                  | —                              |
| Korianderöl                   | 47,34                  | —                              |
| Rosmarinöl                    | 50,69                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 980 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Myrtenöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 21 verschiedenen Chargen.
- 24 365 Spektren aus insgesamt 503 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 22 801 Spektren aus insgesamt 492 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 116 Spektren von 57 *Apo-Ident*-Kunden aus 76 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Myrtenöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl*.
- 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 |
|-----------|------------|----------|----------|
| bergl     | Lavendelöl | K704066  | 1        |
| Bergland  | Lavendelöl | K502790  | 1        |
| Bergland  | Lavendelöl | K704088  | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 18000582 | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 19001102 | 2        |
| Bombastus | Lavendelöl | 19004173 | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 20004664 | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 21003530 | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 277818   | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 300666   | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 303303   | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 305279   | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 306049   | 1        |
| Bombastus | Lavendelöl | 80311204 | 1        |
| Caelo     | Lavendelöl | 1010548  | 2        |
| Caelo     | Lavendelöl | 15278105 | 1        |
| Caelo     | Lavendelöl | 16023001 | 1        |
| Caelo     | Lavendelöl | 16023017 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz            | Charge              | Spektren |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Caelo                      | Lavendelöl          | 16292205            | 1        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 16292211            | 2        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 16292214            | 1        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 16292216            | 2        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 17132711            | 5        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 18128202            | 2        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 18128203            | 1        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 18128204            | 2        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 18219005            | 1        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 18219011            | 1        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 18219012            | 1        |
| Caelo                      | Lavendelöl          | 8259FR-L10          | 1        |
| Cordes/Noweda              | Lavendelöl          | 16023002            | 1        |
| Euro OTC                   | Lavendelöl          | 1706003-01          | 1        |
| Euro OTC                   | Lavendelöl          | 1710038-02          | 1        |
| Fagron                     | Lavendelöl          | 1061076             | 1        |
| Fagron                     | Lavendelöl          | 16H01-B04           | 1        |
| Fagron                     | Lavendelöl          | 17G20-B07-342691    | 2        |
| Fagron                     | Lavendelöl          | 18K19-B01           | 1        |
| Fagron                     | Lavendelöl          | 19B20-B01-191698    | 1        |
| Primavera/Noweda           | Lavendelöl          | 378E25              | 1        |
| Primavera/Phoenix          | Lavendelöl          | 326C26              | 1        |
| Primavera                  | Lavendelöl          | 1078C23             | 1        |
| Primavera                  | Lavendelöl          | 471A27              | 1        |
| Taoasis/AHD                | Lavendelöl          | 13422BG-N09         | 1        |
| Taoasis/Noweda             | Lavendelöl          | 16716-126380/11     | 1        |
| Taoasis/Phoenix/10.02.2... | Lavendelöl          | 5083                | 1        |
| Taoasis/Taoasis            | Lavendelöl          | L665-5037           | 1        |
| Taoasis                    | Muskatellersalbeiöl | 10140-146           | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 106082301/2016-2909 | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 109744-6805         | 1        |
| Taoasis                    | Muskatellersalbeiöl | 13304-5798          | 2        |
| Taoasis                    | Muskatellersalbeiöl | 13304-6656          | 1        |
| Taoasis                    | Cistrosenöl         | 1510-1171           | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 160802301/2016-1909 | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 16082301/2016/2908  | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 16082301/2016-2908  | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 16082301/2016-2909  | 4        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 170001022016-5298   | 1        |
| Taoasis                    | Muskatellersalbeiöl | 1700-125289         | 2        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 170124022016-5298   | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 2/2015-125808I09    | 12       |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 2015-2394           | 3        |
| Taoasis                    | Muskatellersalbeiöl | 2098-115222         | 1        |
| Taoasis                    | Muskatellersalbeiöl | 2098-119159         | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 22015-125927        | 2        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 22015-126998        | 3        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 22015-128587        | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 22015-508           | 5        |
| Taoasis                    | Cistrosenöl         | 2345-2578           | 2        |
| Taoasis                    | Ysopöl              | 31095-105392        | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 34/151/16           | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 4651010             | 1        |
| Taoasis                    | Muskatellersalbeiöl | 487962-106655       | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 6981BG-L05          | 1        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | 96336-5473          | 2        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | S05-18-6464         | 3        |
| Taoasis                    | Lavendelöl          | S0519-10410         | 1        |



- 12 921 Spektren von 1002 *Apo-Ident*-Kunden aus 4374 Chargen von 148 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 980             | 0              | 24 365          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 710             | 10             | 22 798          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 116             | 0              | 12 921          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9614 %) | 100,0000 % (> 99,3878 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 98,6111 % (> 98,1944 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9228 %) | 100,0000 % (> 94,8276 %) |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30961     | 30961             | 0,00                      | 51,45                           |
| 30962     | 30962             | 0,00                      | 66,28                           |
| 31649     | 31649             | 0,00                      | 40,83                           |
| 31669     | 31669             | 0,00                      | 54,36                           |
| 31756     | 31756             | 0,00                      | 71,92                           |
| 31778     | 31778             | 0,00                      | 76,31                           |
| 31782     | 31782             | 0,00                      | 42,20                           |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 31850            | 31850                          | 0,00                                 | 43,36                                      |
| 31852            | 31852                          | 0,00                                 | 31,15                                      |
| 32980            | 32980                          | 0,00                                 | 19,91                                      |
| 33024            | 33024                          | 0,00                                 | 66,04                                      |
| 33033            | 33033                          | 0,00                                 | 55,90                                      |
| 33760            | 33760                          | 0,00                                 | 35,77                                      |
| 33797            | 33797                          | 0,00                                 | 34,78                                      |
| 33804            | 33804                          | 0,00                                 | 71,71                                      |
| 33816            | 33816                          | 0,00                                 | 28,54                                      |
| 33830            | 33830                          | 0,00                                 | 44,05                                      |
| 33957            | 33957                          | 0,00                                 | 36,20                                      |
| 34294            | 34294                          | 0,00                                 | 29,69                                      |
| 34367            | 34367                          | 0,00                                 | 82,94                                      |
| 34395            | 34395                          | 0,00                                 | 30,86                                      |

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 | <b>Citronellöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31550-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Citronellöl; Melissenöl, indisch; Oleum cymbopogon winterianus

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Citronellöl             | 4     | 2     | 9     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl* 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 *Citronellöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Rosen-Geranie-Öl Bio                | 30,29                  | —                              |
| Lemongrasöl                         | 41,25                  | —                              |
| alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85% | 41,89                  | —                              |
| Palmarosaöl Bio                     | 44,10                  | —                              |
| Majoranöl                           | 46,60                  | —                              |
| Teebaumöl                           | 48,18                  | —                              |
| Karottensamenöl                     | 61,71                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*. Diese Proben

sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 25 145 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*.
- 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 |
|----------------------------|-------------|------------|----------|
| Apotheker Bauer und Cie... | Citronellöl | 7444171705 | 1        |
| Bombastus                  | Citronellöl | 18004737   | 1        |
| Bombastus                  | Citronellöl | 19001887   | 1        |
| Bombastus                  | Citronellöl | 19003198   | 1        |
| Bombastus                  | Citronellöl | 19004993   | 2        |
| Caelo                      | Citronellöl | 19059006   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge         | Spektren |
|-----------|-------------|----------------|----------|
| Caelo     | Citronellöl | 200002042002   | 1        |
| Kögl      | Citronellöl | 228107163016   | 1        |
| Taoasis   | Citronellöl | 5211028-120284 | 1        |

- 13 027 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4441 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 10              | 0              | 13 027          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9280 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31550     | 31550                  | 0,00                         | 34,81                              |
| 31840     | 31840                  | 0,00                         | 38,61                              |
| 33728     | 33728                  | 0,00                         | 34,52                              |
| 34409     | 34409                  | 0,00                         | 38,85                              |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Citronenöl /Limettenöl</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31544-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

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

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Citronenöl /Limettenöl  | 7     | 3     | 56    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl* /*Limettenöl* 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 *Citronenöl* /*Limettenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Mandarinenöl, grün | 17,34                  | —                              |
| Grapefruitöl Bio   | 19,88                  | —                              |
| Orangenöl          | 32,62                  | —                              |
| Weißtannenöl       | 38,47                  | —                              |
| Teebaumöl          | 47,14                  | —                              |
| Lemongrasöl        | 51,24                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl /Limettenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 24965 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

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

- 23261 Spektren aus insgesamt 505 Chargen von 207 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 92 Spektren von 72 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl /Limettenöl*.
- 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 |
|-----------|------------|--------|----------|
| Bergland  | Citronenöl |        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-------------------|------------|------------------|----------|
| Bergland          | Citronenöl | K603901          | 1        |
| bergland          | Citronenöl | K703167          | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 12268005-1-0     | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 15F29-B04-325354 | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 18006427         | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 19002045         | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 19003199         | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 19003228         | 3        |
| Bombastus         | Citronenöl | 20002625         | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 260253           | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 297506           | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 301912           | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 302311           | 1        |
| Bombastus         | Citronenöl | 304030           | 1        |
| Caelo             | Citronenöl | 14365212         | 3        |
| Caelo             | Citronenöl | 14385201         | 1        |
| Caelo             | Citronenöl | 15182703         | 3        |
| Caelo             | Citronenöl | 15182711         | 1        |
| Caelo             | Citronenöl | 16028702         | 3        |
| Caelo             | Citronenöl | 16028719         | 2        |
| Caelo             | Citronenöl | 16275202         | 1        |
| Caelo             | Citronenöl | 16275206         | 1        |
| Caelo             | Citronenöl | 16275213         | 1        |
| Caelo             | Citronenöl | 16275216         | 5        |
| Caelo             | Citronenöl | 17106807         | 5        |
| Caelo             | Citronenöl | 17321104         | 2        |
| Caelo             | Citronenöl | 18092202         | 4        |
| Caelo             | Citronenöl | 18092216         | 2        |
| Caelo             | Citronenöl | 18328003         | 4        |
| Caelo             | Citronenöl | 2416Q-01973      | 1        |
| Caelo             | Citronenöl | 91(18092216)     | 1        |
| Caelo             | Citronenöl | W373             | 1        |
| Cloae             | Citronenöl | 18328006         | 2        |
| Fagron            | Citronenöl | 13K14-B03-294704 | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 14H06-B02-299949 | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 14H06-B02-308273 | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 15F29-804        | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 15F29-B04        | 2        |
| Fagron            | Citronenöl | 15F29-B04-322985 | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 15f29-b04-325354 | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 15F29-B04-325354 | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 15F29-B04-330854 | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 17B14-B04        | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 17B14-B04-334835 | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 17B14B04341736   | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 17B14-B04-350559 | 2        |
| Fagron            | Citronenöl | 17B14-B04-352490 | 1        |
| Fagron            | Citronenöl | 19K11-F08        | 1        |
| Hänseler          | Citronenöl |                  | 3        |
| Kögl              | Citronenöl | 182006163916     | 1        |
| Noweda            | Citronenöl | 2947IT-K05       | 1        |
| Primavera/ Phönix | Citronenöl | 595G26           | 1        |
| Sanacorp          | Citronenöl | 15182703         | 1        |
| Taoasis/Sanaorp   | Limettenöl | 867_124704I05    | 1        |
| Taoasis/Taoasis   | Limettenöl | 867-124956       | 1        |
| Taoasis           | Citronenöl | 3681003-124333   | 1        |
| Taoasis           | Limettenöl | 867-124956       | 2        |
| Taoasis           | Limettenöl | 867-127657       | 1        |
| Taoasis           | Citronenöl | E160576-127218   | 1        |
| Taoasis           | Citronenöl | W160567-127218   | 1        |

- 12 945 Spektren von 1001 *Apo-Ident*-Kunden aus 4392 Chargen von 150 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 24 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 238             | 22             | 23 261          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 91              | 1              | 12 945          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9615 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 91,5385 % (> 90,3846 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9229 %) | 98,9130 % (> 95,6522 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31544     | 31544              | 0,00                      | 38,47                           |
| 31558     | 31558              | 0,00                      | 17,20                           |
| 31838     | 31838              | 0,00                      | 17,25                           |
| 33611     | 33611              | 0,00                      | 16,82                           |
| 33874     | 33874              | 0,00                      | 40,67                           |
| 33942     | 33942              | 0,00                      | 40,01                           |
| 34393     | 34393              | 0,00                      | 30,70                           |

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 | <b>Contramarum-Aroma</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31007-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Contramarum-Aroma

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Contramarum-Aroma       | 3     | 4     | 84    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma* 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 *Contramarum-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Himbeer-Aroma | 38,59                  | –                              |
| Erdbeer-Aroma | 110,68                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 225 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen



die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 162671      | 32695     | 40       |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 172230      | 33701     | 40       |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 181067      | 34066     | 40       |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 21002097002 | 35897     | 50       |

- 23 351 Spektren aus insgesamt 505 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 240 Spektren von 93 *Apo-Ident*-Kunden aus 85 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 84 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz          | Charge      | Spektren |
|---------------------|-------------------|-------------|----------|
| Alliance Healthcare | Contramarum-Aroma | 17223007    | 1        |
| Cael                | Contramarum-Aroma | 13141603    | 1        |
| Caelo               | Contramarum-Aroma | 11378804    | 1        |
| Caelo               | Contramarum-Aroma | 12051808    | 1        |
| Caelo               | Contramarum-Aroma | 12201407    | 2        |
| Caelo               | Contramarum-Aroma | 13141606    | 3        |
| Caelo               | Contramarum-Aroma | 13141608    | 2        |
| Caelo               | Contramarum-Aroma | 1315Q-03148 | 1        |
| Caelo               | Contramarum-Aroma | 13411007    | 4        |
| Caelo               | Contramarum-Aroma | 13411011    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>   | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-------------------|---------------|-----------------|
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 134111002     | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 13815152      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 143200009     | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 14320001      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 14320005      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 14320006      | 3               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 14320009      | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 14320015      | 3               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 15113002      | 3               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 15113003      | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 15113011      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 16083801      | 9               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 16083802      | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 16083804      | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 16083805      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 16083806      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 16267101      | 6               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 16267102      | 4               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 16267103      | 5               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 169267103     | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 17223001      | 8               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 17223002      | 6               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 17223004      | 4               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 17223005      | 5               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 17223007      | 7               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 17223008      | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 18106701      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 18106702      | 8               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 18106703      | 12              |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 18106705      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 18106706      | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 19065401      | 12              |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 19065403      | 5               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 19121701      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 19129001      | 4               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 19129002      | 3               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 192009401     | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 19209401      | 6               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 19209402      | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 19209403      | 3               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 192867003     | 4               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 192867004     | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 192867005     | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 192867006     | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 2000061002    | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 20000961002   | 5               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 20000961003   | 3               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 20002656001   | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 20002656002   | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 20002656005   | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 20002656006   | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 20004334002   | 3               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 2041515       | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 21(17223001)  | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 21002097001   | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 21002097002   | 2               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 21002097004   | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 21003710001   | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 21051508      | 1               |
| Caelo            | Contramarum-Aroma | 22(18106701)  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz          | Charge              | Spektren |
|----------------------------|-------------------|---------------------|----------|
| Caelo                      | Contramarum-Aroma | 23(19065401)        | 1        |
| Caelo                      | Contramarum-Aroma | 30081804            | 1        |
| Caelo                      | Contramarum-Aroma | 4916E-03148         | 1        |
| Caelo                      | Contramarum-Aroma | 5315A-03148         | 1        |
| Caelo                      | Contramarum-Aroma | 7071207             | 1        |
| Caelo                      | Contramarum-Aroma | 7082006             | 1        |
| Caelo                      | Contramarum-Aroma | 7091302             | 1        |
| Caelo                      | Contramarum-Aroma | P-31071921/19129001 | 1        |
| Caesar & Loretz /AHD       | Contramarum-Aroma | 21002097002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ G... | Contramarum-Aroma | 192867004           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ G... | Contramarum-Aroma | 20004334002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Je... | Contramarum-Aroma | 21002097003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/No... | Contramarum-Aroma | 19065401            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/No... | Contramarum-Aroma | 20000961004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph... | Contramarum-Aroma | 192867004           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 19065401            | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 19065403            | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 19129001            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 19129002            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 19209401            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 19209402            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 19209403            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 192867003           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 192867006           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 20000961004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 20000961005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Contramarum-Aroma | 20002656002         | 1        |
| Fagron                     | Contramarum-Aroma | 16083801            | 1        |
| Fiebig                     | Contramarum-Aroma | 11378810            | 1        |
| Gehe                       | Contramarum-Aroma | 12201404            | 1        |
| Gehe                       | Contramarum-Aroma | 20000961002         | 1        |
| Phoenix Goettin            | Contramarum-Aroma | 70401432001         | 1        |
| Phönix                     | Contramarum-Aroma | 17223007            | 1        |
| Phönix                     | Contramarum-Aroma | 20004334003         | 1        |
| Phönix                     | Contramarum-Aroma | 20004334005         | 1        |
| VDL; 18.07.15; 6,56EUR     | Contramarum-Aroma | 14320005            | 1        |
| VDL;02.01.15;6,42EUR       | Contramarum-Aroma | 14320001            | 1        |

- 12 797 Spektren von 995 *Apo-Ident*-Kunden aus 4365 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 25 225          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 166             | 4              | 23 351          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 222             | 18             | 12 797          |

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

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9619 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 97,6471 % (> 95,8824 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9225 %) | 92,5000 % (> 91,2500 %)  |

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:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 31007            | 31007                     | 0,00                             | 59,65                                  |
| 31289            | 31289                     | 0,00                             | 55,65                                  |
| 31398            | 31398                     | 0,00                             | 58,33                                  |

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 | <b>Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe</b>                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31060-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe          | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 3     | 2     | 59    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe* 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 *Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Excipial <sup>®</sup> Lipocreme              | 19,92                  | —                              |
| Alfason Basis Cresa <sup>®</sup>             | 28,22                  | —                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F | 36,34                  | —                              |
| Alfason <sup>®</sup> Repair                  | 39,33                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant      | Substanz                        | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Sanofi aventis | Dermatop <sup>®</sup> Basiss... | 3F052A | 31060     | 40       | entfällt   |
| Sanofi aventis | Dermatop <sup>®</sup> Basiss... | 5F080A | 31717     | 60       | entfällt   |
| Sanofi aventis | Dermatop <sup>®</sup> Basiss... | 1F151A | 36038     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant      | Substanz                         | Charge | Proben-ID | Spektren |
|----------------|----------------------------------|--------|-----------|----------|
| Sanofi aventis | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F089A | 32718     | 40       |
| Sanofi aventis | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 7F106A | 33965     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 196 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 59 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                         | Charge | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------|--------|----------|
| Caelo                      | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F080A | 1        |
| Caelo                      | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 7F107A | 1        |
| Caelo                      | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F124A | 1        |
| Caelo                      | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F125A | 2        |
| Galderma/Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F123A | 2        |
| Noweda/Sanofi              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F140A  | 2        |
| Phönix/ Sanofi/ 02.10.2... | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F136A  | 1        |
| Phönix                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 7F108B | 1        |
| Sanacorp/ Sanofi           | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F128A | 1        |
| Sanacorp/Sanofi WE:22.0... | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F086A | 1        |
| Sanofi - Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F089A | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                         | Charge | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------|--------|----------|
| Sanofi / Alliance Healt... | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 6F094A | 1        |
| Sanofi / Alliance Healt... | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F118A | 1        |
| Sanofi / Gehe              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 6F099A | 1        |
| Sanofi / Gehe              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F120A | 1        |
| Sanofi / Gehe              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F124A | 1        |
| Sanofi / Phönix            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F136A  | 1        |
| Sanofi / Sanacorp          | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F125A | 1        |
| Sanofi / Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 1F145A | 1        |
| Sanofi / Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F121A | 1        |
| Sanofi / Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F140A  | 1        |
| Sanofi / Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F142A  | 1        |
| Sanofi / Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F143A  | 1        |
| Sanofi / Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 0F135A | 1        |
| Sanofi / Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 0F137A | 1        |
| Sanofi Aventis / Sanacop   | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F141A  | 1        |
| Sanofi Aventis/Sanacorp    | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F134A | 1        |
| Sanofi Aventis             | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F123B | 2        |
| Sanofi/ Noweda/ 09.04.2... | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F140A  | 1        |
| Sanofi/ Sanacorp           | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F134A | 2        |
| Sanofi/Alliance            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F119A | 1        |
| Sanofi/Gehe                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F078A | 1        |
| Sanofi/GEHE                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F115A | 1        |
| Sanofi/GEHE                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F116A | 1        |
| Sanofi/GEHE                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F117A | 1        |
| Sanofi/GEHE                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F126A | 1        |
| Sanofi/Kehr                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 6F094A | 1        |
| Sanofi/Kehr                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 6F099A | 1        |
| Sanofi/Kehr                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F133A | 1        |
| Sanofi/Kehr                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F136A  | 1        |
| Sanofi/Kehr                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F143A  | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 1F145A | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 1F146A | 5        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 1F147A | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F121A | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F123B | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F124A | 2        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F125A | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F126A | 2        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F128A | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F129A | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F131A | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F132A | 1        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F138A  | 4        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 0F135A | 2        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 0F138A | 23       |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 0F142A | 3        |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 0F143A | 31       |
| Sanofi/Noweda              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 0F144A | 4        |
| Sanofi/Phoenix             | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F120A | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 7F105A | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 7F109A | 2        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F113A | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F114A | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F116A | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F118B | 2        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F119A | 2        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F121A | 3        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F1238 | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F125A | 2        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F126A | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                         | Charge | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------|--------|----------|
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F127A | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F131A | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F134A | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F137A  | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F139A  | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F140A  | 1        |
| Sanofi/Sanacorp            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F126A | 2        |
| sanofi/Sanacorp            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F128A | 2        |
| Sanofi/Sanacorp            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F130A | 1        |
| Sanofi/Sanacorp            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F133A | 3        |
| Sanofi/Sanacorp            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F134A | 4        |
| sanofi/Sanacorp            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F135A  | 1        |
| Sanofi/Sanacorp            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F137A  | 1        |
| Sanofi/Sanacorp            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F139A  | 3        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 4F073A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F082A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 6F095A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 7F106A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F116A | 1        |
| sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F119A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F124A | 1        |
| sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F126A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F127A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F127A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F128A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F129A | 3        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F130A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F131A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F178A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F138A  | 1        |
| sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F140A  | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | F142A  | 1        |
| sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 0F144A | 1        |
| Sanofi-Aventis Deutschl... | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F183A | 1        |
| Sanofi-Aventis             | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 7F103A | 1        |
| Sanofi-Aventis             | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F117A | 1        |

- 12 841 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4390 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 95              | 101            | 12 841          |

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

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9226 %) | 48,4694 % (> 46,9388 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 31060            | 31060                     | 0,00                             | 21,15                                  |
| 31717            | 31717                     | 0,00                             | 26,67                                  |
| 36038            | 36038                     | 0,00                             | 22,38                                  |

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 | Dexeryl®                                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31512-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Dexeryl®

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Dexeryl®                | 3     | 2     | 17    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*<sup>®</sup> 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 *Dexeryl*<sup>®</sup> in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme             | 16,62                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflege Lotio            | 19,94                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis                             | 20,09                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber              | 20,80                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio            | 22,59                  | —                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber             | 27,85                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                         | 30,09                  | —                              |
| Eucerinum O/W-Grundlage                        | 30,20                  | —                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme               | 32,05                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme        | 32,28                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Creme                     | 34,06                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic      | 34,60                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Lotio                 | 34,90                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic Plus | 35,40                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme      | 37,10                  | —                              |
| La Roche-Posay Toleriane                       | 37,47                  | —                              |
| Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme               | 37,48                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic           | 39,64                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio              | 42,75                  | —                              |
| Eucerinum W/O-Grundlage                        | 43,07                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Creme                 | 45,35                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Hautmilch                  | 45,35                  | —                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Augenlidcreme MED     | 50,07                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant    | Substanz             | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G99016 | 31512     | 60       | entfällt   |
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G00419 | 31630     | 60       | entfällt   |
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G00650 | 33635     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*<sup>®</sup>. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant    | Substanz             | Charge | Proben-ID | Spektren |
|--------------|----------------------|--------|-----------|----------|
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G00623 | 32762     | 40       |
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G00658 | 33945     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*<sup>®</sup>.
- 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 |
|------------------------|----------------------|---------------|----------|
| Noweda                 | Dexeryl <sup>®</sup> | G00909        | 1        |
| P.Fabre/Phoenix        | Dexeryl <sup>®</sup> | G00951        | 1        |
| PiereFabre/Now         | Dexeryl <sup>®</sup> | G00577        | 1        |
| Pierre Fabre / phoenix | Dexeryl <sup>®</sup> | 600869        | 1        |
| Pierre Fabre /Noweda   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00606        | 1        |
| Pierre Fabre/Now       | Dexeryl <sup>®</sup> | G00650        | 1        |
| Pierre Fabre/Sanacorp  | Dexeryl <sup>®</sup> | G00064_A      | 1        |
| Pierre Fabre/Sanacorp  | Dexeryl <sup>®</sup> | G00729        | 2        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00835        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00904        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00956/2x500g | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00966        | 2        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00967        | 2        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01021        | 2        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01088        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01117        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01118        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01122        | 1        |

- 13 015 Spektren von 1004 *Apo-Ident*-Kunden aus 4432 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 22              | 0              | 13 015          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9249 %) | 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:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31512     | 31512              | 0,00                      | 20,69                           |
| 31630     | 31630              | 0,00                      | 28,13                           |
| 33635     | 33635              | 0,00                      | 24,72                           |

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 | Dichloressigsäure                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005427-2022-09-10                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Dichloressigsäure; Acidum dichloraceticum

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Dichloressigsäure       | 3     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Nicotin  | 169,33                    | –                                 |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Merck     | Dichloressigsäure | S6674841451 | 31642     | 60       | entfällt   |
| Merck     | Dichloressigsäure | S6674841614 | 32750     | 40       | entfällt   |
| Merck     | Dichloressigsäure | S7209041737 | 33794     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Merck     | Dichloressigsäure | S7209241824 | 34185     | 40       |

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 10              | 30             | 23 481          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

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

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 25,0000 % (> 17,5000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 31642            | 31642                     | 0,00                             | 228,48                                 |
| 32750            | 32750                     | 0,00                             | 224,40                                 |
| 33794            | 33794                     | 0,00                             | 241,09                                 |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dimeticon-Salbe 10% SR</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31243-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Dimeticon-Salbe 10% SR; Unguentum dimeticoni 10% SR

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Dimeticon-Salbe 10% SR  | 3     | 2     | 31    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR* 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 *Dimeticon-Salbe 10% SR* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber             | 13,26                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Lotio                 | 18,08                  | —                              |
| Eucerinum W/O-Grundlage                        | 20,41                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis                             | 27,03                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic           | 27,26                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic      | 28,57                  | —                              |
| La Roche-Posay Toleriane                       | 28,97                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio            | 29,28                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber              | 29,66                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio              | 30,13                  | —                              |
| Dexeryl <sup>®</sup>                           | 30,90                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Creme                     | 31,24                  | —                              |
| Eucerinum O/W-Grundlage                        | 36,24                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme      | 37,43                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme             | 38,31                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme        | 39,06                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Creme                 | 39,90                  | —                              |
| Fabitol <sup>®</sup> Basis Creme               | 41,56                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic Plus | 45,29                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Hautmilch                  | 49,72                  | —                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme               | 49,76                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme               | 54,73                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| apomix    | Dimeticon-Salbe ... | 08B041213 | 31243     | 30       | entfällt   |
| apomix    | Dimeticon-Salbe ... | 10A181214 | 31638     | 60       | entfällt   |
| apomix    | Dimeticon-Salbe ... | 11A271216 | 33041     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 215 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|-----------|-----------|----------|
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 10A021117 | 33870     | 40       |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 02A150322 | 36234     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR*.
- 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 |
|-----------|------------------------|-----------|----------|
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 10A181214 | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 11a271216 | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 11B031117 | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A070121  | 2        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A070217  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A120116  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A150115  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A150119  | 2        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1B140120  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 2A180220  | 2        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 2A260219  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 2B150317  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 3A220316  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 3B180214  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 4A010415  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 4A080414  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 4A230519  | 2        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 4C110521  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 5A020616  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 5A130520  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 5A200619  | 2        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 5A210618  | 3        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 6A190614  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 6A300616  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 7A151019  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 7A170816  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 7A310718  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 7C190820  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 8A041213  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 8A090915  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 9A051218  | 1        |
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR | 9B041017  | 1        |
| Euro OTC  | Dimeticon-Salbe 10% SR | 3B180214  | 2        |
| PKH Halle | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A310118  | 1        |

- 12 995 Spektren von 1002 *Apo-Ident*-Kunden aus 4417 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dimeticon-Salbe 10% SR* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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              | 25 215          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 23 250          |
| Typ C | 0              | 42              | 0              | 12 995          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9236 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31243     | 31243              | 0,00                      | 20,91                           |
| 31638     | 31638              | 0,00                      | 20,83                           |
| 33041     | 33041              | 0,00                      | 19,60                           |

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 | <b>Erdbeer-Aroma</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30643-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Erdbeer-Aroma

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Erdbeer-Aroma           | 3     | 4     | 30    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma* 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 *Erdbeer-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Himbeer-Aroma     | 43,19                  | –                              |
| Contramarum-Aroma | 89,90                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 11178804 | 30643     | 40       | 1402439    |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 13252407 | 31395     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 15411807 | 32814     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 15411807 | 32838     | 40       | 1704074    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|-----------|-----------|----------|
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 14311215  | 32567     | 40       |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 170246    | 33056     | 40       |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 180832    | 34077     | 40       |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 192763004 | 35142     | 40       |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 14311215  | 32837     | 40       |

- 23 321 Spektren aus insgesamt 505 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 110 Spektren von 69 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.
- 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     | Erdbeer-Aroma | 10184917 | 1        |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 10803202 | 1        |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 11178813 | 1        |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 12183504 | 2        |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 12183511 | 1        |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 12183513 | 4        |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 13252405 | 1        |
| Caelo     | Erdbeer-Aroma | 13252407 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz      | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------|-------------|----------|
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 13252409    | 2        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 13252417    | 1        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 14311204    | 1        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 14311209    | 5        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 14311215    | 2        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 15411805    | 7        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 15411807    | 4        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 15411813    | 4        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 17024604    | 6        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 17024606    | 7        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 17024607    | 1        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 17024608    | 7        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 18083202    | 7        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 18083206    | 4        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 18083211    | 3        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 18083215    | 3        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 192763002   | 4        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 192763004   | 1        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 192763008   | 2        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 192763015   | 2        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 21002299004 | 2        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 70441927634 | 1        |
| Caelo                      | Erdbeer-Aroma | 9101405     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Erdbeer-Aroma | 18083206    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ A... | Erdbeer-Aroma | 18083206    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ P... | Erdbeer-Aroma | 192763008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Je... | Erdbeer-Aroma | 18083211    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/No... | Erdbeer-Aroma | 192763008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Erdbeer-Aroma | 18083208    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Erdbeer-Aroma | 18083211    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Erdbeer-Aroma | 18083215    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Erdbeer-Aroma | 192763002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Erdbeer-Aroma | 192763004   | 1        |
| Caesar&Lorenz              | Erdbeer-Aroma | 192763004   | 1        |
| Caleo                      | Erdbeer-Aroma | 14311209    | 1        |
| Erdbeer-Aroma              | Erdbeer-Aroma | 17024608    | 1        |
| Gehe                       | Erdbeer-Aroma | 17024606    | 1        |
| Gehe                       | Erdbeer-Aroma | 192763002   | 1        |
| Hedinger                   | Erdbeer-Aroma | 14311215    | 1        |
| noweda                     | Erdbeer-Aroma | 192763002   | 1        |

- 12927 Spektren von 1004 *Apo-Ident*-Kunden aus 4418 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 23 321          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 109             | 1              | 12 927          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9228 %) | 99,0909 % (> 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30643     | 30643              | 0,00                      | 95,52                           |
| 31395     | 31395              | 0,00                      | 80,43                           |
| 32814     | 32814              | 0,00                      | 90,41                           |
| 32838     | 32838              | 0,00                      | 66,17                           |

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 | <b>Ethanol 70% rein / vergällt</b>                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30779-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Ethanol 70% rein / vergällt; Ethanolum 70% rein / vergällt

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Ethanol 70% rein / vergällt | 4     | 4     | 469   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* 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 *Ethanol 70% rein / vergällt* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Orangen-Aroma | 54,68                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant        | Substanz            | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|---------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| apomix           | Ethanol 70% rein... | 54A170613 | 31055     | 40       | entfällt   |
| apomix           | Ethanol 70% rein... | 08A060618 | 34274     | 40       | entfällt   |
| Hofmann's        | Ethanol 70% rein... | 271012    | 30779     | 80       | 1402563    |
| Kremer GmbH &... | Ethanol 70% rein... | 171211    | 34101     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 145 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- 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 |
|-----------|-----------------------------|-----------|-----------|----------|
| apomix    | Ethanol 70% rein / vergällt | 01A020117 | 33217     | 40       |
| apomix    | Ethanol 70% rein / vergällt | 09A280322 | 36245     | 40       |
| Hofmann's | Ethanol 70% rein / vergällt | 570916    | 32591     | 40       |
| Hofmann's | Ethanol 70% rein / vergällt | 750718    | 34317     | 40       |

- 23 361 Spektren aus insgesamt 505 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 652 Spektren von 197 *Apo-Ident*-Kunden aus 480 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 466 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|--------|----------|
| — (Retest)                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 181009 | 1        |
|                            | Ethanol 70% rein / vergällt |        | 1        |
| A. Pflüger GmbH & Co. KG   | Ethanol 70% rein / vergällt | 141127 | 1        |
| A. Pflüger GmbH & Co. KG   | Ethanol 70% rein / vergällt | 150209 | 1        |
| A. Pflüger/Jenne           | Ethanol 70% rein / vergällt | 131108 | 1        |
| A. Pflüger/Phönix          | Ethanol 70% rein / vergällt | 130607 | 1        |
| A. Pflüger/Phönix          | Ethanol 70% rein / vergällt | 130729 | 1        |
| A. Plueger/ Noweda/ 02...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 191121 | 2        |
| A.Pflüger GmbH & Co.KG/... | Ethanol 70% rein / vergällt | 130514 | 1        |
| A.Pflüger GmbH & Co.KG/... | Ethanol 70% rein / vergällt | 131011 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                   | Substanz                    | Charge           | Spektren |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------|----------|
| A.Pflüger GmbH              | Ethanol 70% rein / vergällt | 150730           | 1        |
| A.Pflüger/Noweda            | Ethanol 70% rein / vergällt | 130116           | 1        |
| A.Pflüger                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 21111301         | 1        |
| AHD                         | Ethanol 70% rein / vergällt | 170906           | 1        |
| AHZ                         | Ethanol 70% rein / vergällt | 200415           | 1        |
| AHZ                         | Ethanol 70% rein / vergällt | FD200414-01A     | 1        |
| AHZ                         | Ethanol 70% rein / vergällt | FD200415-02B     | 1        |
| AHZ                         | Ethanol 70% rein / vergällt | FD200415-03A     | 1        |
| AHZ                         | Ethanol 70% rein / vergällt | FD200415-03B     | 1        |
| AHZ                         | Ethanol 70% rein / vergällt | FD200415-04A     | 1        |
| AHZ                         | Ethanol 70% rein / vergällt | FD200415-04B     | 1        |
| AHZ                         | Ethanol 70% rein / vergällt | Patient          | 1        |
| Alte Apo Defaktur           | Ethanol 70% rein / vergällt | 1220E-02320      | 1        |
| Alte Apo Defaktur           | Ethanol 70% rein / vergällt | 3019M-02320      | 1        |
| Anzag/ Otto Fischar GmbH... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024051          | 1        |
| Anzag                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027102          | 1        |
| Anzag                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028041          | 3        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 11A300320        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 12A160718        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 12A250116        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 14A310718        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 15A170215        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 15a170918        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 37A110416        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3A140119         | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 41A180515        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 56a020715        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 58A020715        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 6A040213         | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 77A310815        | 1        |
| Apotärze                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 2015I-02320      | 1        |
| Apotheke Hornbach Zentrum   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1720M-02320      | 1        |
| Apotheke Hornbach Zentrum   | Ethanol 70% rein / vergällt | 2020Q-03043      | 1        |
| Apotheke Hornbach Zentrum   | Ethanol 70% rein / vergällt | 2721A-02320      | 1        |
| Apotheke Hornbach Zentrum   | Ethanol 70% rein / vergällt | 3120Q-02320      | 1        |
| Apotheke Hornbach Zentrum   | Ethanol 70% rein / vergällt | 4619A-02320      | 3        |
| Apotheke Hornbach Zentrum   | Ethanol 70% rein / vergällt | 5219Q-02320      | 1        |
| Apotheke Hornbach Zentrum   | Ethanol 70% rein / vergällt | 5320I-02320      | 1        |
| Apotheke im Forum           | Ethanol 70% rein / vergällt | 150707           | 1        |
| Apotheke im Forum           | Ethanol 70% rein / vergällt | 300517           | 1        |
| Apotheke im Medicus         | Ethanol 70% rein / vergällt | 3321A-02320      | 1        |
| Apotheke                    | Ethanol 70% rein / vergällt |                  | 1        |
| Apotheke                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 190723003        | 1        |
| Apotheke                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 70105/51Dre      | 1        |
| Apotheke                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 70206/53Dre      | 1        |
| Bahnhof Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 1218Q-03043      | 1        |
| Bahnhof-Apothek/Bahnhof...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 3819A-03043      | 1        |
| Bahnhofapotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 130320/6/20      | 1        |
| Behlen/Phönix               | Ethanol 70% rein / vergällt | 1410T1300816     | 1        |
| Belous                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4613E-02320      | 1        |
| Berkel AHK/HWA              | Ethanol 70% rein / vergällt | 1410T31040613/70 | 1        |
| Berkel AHK                  | Ethanol 70% rein / vergällt |                  | 1        |
| Berkel AHK                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 20042012397      | 1        |
| Bombastus                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 150630           | 1        |
| Brennerei Gauß              | Ethanol 70% rein / vergällt |                  | 1        |
| Brennerei Gauß              | Ethanol 70% rein / vergällt | ML0G103/20       | 1        |
| Brennerei Gauß              | Ethanol 70% rein / vergällt | ML0G505/2020     | 1        |
| Brennerei Gauß              | Ethanol 70% rein / vergällt | ML0G604/2020     | 1        |
| Brinn- Holtz                | Ethanol 70% rein / vergällt | 1234-04/18       | 1        |
| Brinn- Holtz                | Ethanol 70% rein / vergällt | 1257-06/17       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge             | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------|----------|
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt |                    | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 140902             | 2        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 150730             | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 151008             | 2        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 171211             | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 1715E-02320        | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 1819A-02320        | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 19151-02320        | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 20140403           | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 2614E-03043        | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3306               | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3A070918           | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 46A120617          | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 60307/50La         | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023111            | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 7025081            | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028041            | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028111            | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028121            | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 720318             | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 814E-02320         | 1        |
| Christina/Bioenergie Ic... | Ethanol 70% rein / vergällt | Eth70-08           | 1        |
| Claudia Lange              | Ethanol 70% rein / vergällt | 1234               | 1        |
| Claudia Lange              | Ethanol 70% rein / vergällt | 60919/50La         | 1        |
| Claudia Lange              | Ethanol 70% rein / vergällt | 61010/51La         | 1        |
| Claudia Lange              | Ethanol 70% rein / vergällt | 61107/50La         | 1        |
| Defektur / Wolf-Apotheke   | Ethanol 70% rein / vergällt | 60902/50Hk         | 1        |
| Defektur 10.06.2013        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2013-06-10Defektur | 1        |
| Defektur 20.01.2014        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2014-01-20B        | 1        |
| Defektur Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | 819I-03043         | 1        |
| Defektur/Wolf Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 121Q-02320         | 1        |
| Defektur/Wolf Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 2019E-07077        | 1        |
| Defektur/Wolf Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 3321I-02320        | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 121M-02320         | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 1234567            | 2        |
| Defektur/Wolf-Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 1621E-02320        | 2        |
| Defektur/Wolf-Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 2321M-02320        | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 41211/51Hk         | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 4320I-02320        | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 50714/51Hk         | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 50714/53Hk         | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 70227/52Dre        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt |                    | 2        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1007210429         | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1020211104         | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1026211207         | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1522E-02320        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1716M-03043        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1721M-02320        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1LG20170224        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1LG20171108        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1MH20150818        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 200114Et0H70       | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 2015Q-03043        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 2220A-02320        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 23/14              | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 2517A-07097        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 2617I-07097        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 270613Et0H         | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 2821Q-02320        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 3098        | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 3317M-03043 | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 3520E-02320 | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 3820I-02320 | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 4121M-02320 | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 4520A-02320 | 2        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 4712M-02320 | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 4714E-03043 | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 5020Q-02320 | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 50427/1La   | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 50427/52Wlo | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 60209/51Hk  | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 71016/51Dre | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 80316/51Gie | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 80321/50Hk  | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 80611/51Dre | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 994201204   | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | W150605     | 1        |
| Die LindenApotheke / Bl... | Ethanol 70% rein / vergällt |             | 1        |
| Direktlieferung            | Ethanol 70% rein / vergällt |             | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 131227003   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 140303003   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 140630003   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 140927002   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 141029011   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 141208001   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 150114010   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 150126002   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 150219007   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 150504003   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 190219005   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 200806002   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 200901002   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 201021001   | 1        |
| Doppeleiche Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 3013A-02320 | 1        |
| Dr. Theis                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 1030        | 1        |
| Dreier                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 201218      | 1        |
| Dreikönigen Apotheke       | Ethanol 70% rein / vergällt | 16049021    | 1        |
| Eigen/Defektur             | Ethanol 70% rein / vergällt | 1116E-03043 | 1        |
| Eigen/Defektur             | Ethanol 70% rein / vergällt | 2516M-03043 | 1        |
| Eigen/Defektur             | Ethanol 70% rein / vergällt | 2716M-03043 | 1        |
| Eigen/Defektur             | Ethanol 70% rein / vergällt | 3416E-03043 | 1        |
| Eigen/Defektur             | Ethanol 70% rein / vergällt | 1317A-02320 | 1        |
| eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt |             | 2        |
| EIGEN                      | Ethanol 70% rein / vergällt |             | 1        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 1LG20180530 | 1        |
| EIGEN                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 2118I-03043 | 1        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 2419E-02320 | 1        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3216E-03043 | 1        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 323-158     | 1        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3319M-02320 | 1        |
| EIGEN                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3419I-03043 | 1        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4019Q-02320 | 3        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4020A-02320 | 2        |
| EIGEN                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4117I-03043 | 1        |
| EIGEN                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4220E-02320 | 1        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4318A-02320 | 2        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4717E-03043 | 2        |
| EIGEN                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4721E-02320 | 1        |
| Eigen                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 5016E-03043 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                    | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------------------|------------------|----------|
| EIGEN                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 5218M-03043      | 1        |
| Eigen                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 616Q-03043       | 2        |
| Eigen                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 620A-02320       | 1        |
| Eigen                   | Ethanol 70% rein / vergällt | eigen            | 1        |
| Eigen                   | Ethanol 70% rein / vergällt | Eigen            | 2        |
| EIGEN                   | Ethanol 70% rein / vergällt | EIGEN            | 1        |
| eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 1712904-A        | 1        |
| Eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 2919E-02320      | 1        |
| eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 317E-02320       | 1        |
| Eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3618I-02320      | 1        |
| eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3620I-02320      | 1        |
| eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3920A-02320      | 1        |
| eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 431140218        | 1        |
| eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4315Q-07016      | 1        |
| eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4411312106       | 1        |
| eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4819I-03043      | 1        |
| eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | 6180115          | 1        |
| Eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | SP70140          | 1        |
| Eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | SPV7025          | 1        |
| eigene herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | SPV7026          | 1        |
| Eigene Herstellung      | Ethanol 70% rein / vergällt | SPV7029          | 1        |
| eigene                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 1018E-02320      | 1        |
| eigene                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 219I-02320       | 1        |
| eigene                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 2619E-02320      | 1        |
| Eigene                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 621E-02320       | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt |                  | 2        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 1313I-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 14032019-01      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 1515I-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 170828001        | 1        |
| eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 1819M-02320      | 2        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 1823             | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 19129501         | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 200715-01        | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2015E-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2124             | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2216A-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2314I-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2613I-03043      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2753             | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 321Q-02320       | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 3413I-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 3416E-02320      | 1        |
| eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 3818Q-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 4215I-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 4414A-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 4513I-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 4615             | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 4715M            | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 4733             | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 5131213          | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 517Q-02320       | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 5214A-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 5318A-02320      | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 616Q-02320       | 1        |
| Eigenherstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | Eigenherstellung | 1        |
| Eigenherstellung-Biozid | Ethanol 70% rein / vergällt | FP200430-04      | 1        |
| Eigenproduktion         | Ethanol 70% rein / vergällt | 1217Q-02320      | 1        |
| Eigenproduktion         | Ethanol 70% rein / vergällt | 714Q-02320       | 1        |
| Engel/Engel             | Ethanol 70% rein / vergällt | 39-28715         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge       | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|--------------|----------|
| Engel-Apotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 2319A-07016  | 1        |
| Euro OTC                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 15A170918    | 1        |
| Euro OTC                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 170116       | 1        |
| Euro OTC                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 220713       | 1        |
| Euro OTC                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028031      | 2        |
| Euro OTC                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 77A110917    | 1        |
| Fagron                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 40929/52La   | 1        |
| Fagron                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027102      | 1        |
| Fagron                     | Ethanol 70% rein / vergällt | Probemessung | 1        |
| Fiebig                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029051      | 1        |
| Fischar / Alliance Hea...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7026051      | 1        |
| Fischar / Alliance Hea...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028102      | 1        |
| Fischar / Alliance Hea...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029041      | 1        |
| Fischar / Anzag            | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023091      | 1        |
| Fischar / Noweda           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023111      | 1        |
| Fischar / Noweda           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024021      | 1        |
| Fischar / Sanacorp         | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023091      | 1        |
| Fischar GmbH               | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028062      | 1        |
| Fischar/ Phoenix/ 25.07... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028121      | 1        |
| Fischar/ Phoenix/ 29.08... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029031      | 1        |
| Fischar/ Sanacorp          | Ethanol 70% rein / vergällt | 7021081      | 1        |
| Fischar/ Novatis           | Ethanol 70% rein / vergällt | 701004810049 | 1        |
| Fischar/Novatis            | Ethanol 70% rein / vergällt | 7020113      | 1        |
| Fischar/Noweda             | Ethanol 70% rein / vergällt | 702004b      | 1        |
| Fischar/Phoenix            | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028081      | 1        |
| Fischar/Phoenix            | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029102      | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7020046      | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7026031      | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7026092      | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7026111      | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027031      | 2        |
| fishar/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027032      | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028102      | 1        |
| Fischar/Sanacorp           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027102      | 1        |
| Fischar/Sanacorp           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028031      | 1        |
| Fischar/Sanacorp           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028062      | 1        |
| Fischar/Sanacorp           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028081      | 1        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 27031501     | 1        |
| fishar                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 7020012      | 1        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7020046      | 1        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024051      | 1        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7025082      | 1        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028011      | 1        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028031      | 1        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028041      | 1        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028062      | 1        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029082      | 2        |
| Fischar                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029101      | 1        |
| Fischer/Noweda             | Ethanol 70% rein / vergällt | 702003F      | 1        |
| Fischer/sanacorp           | Ethanol 70% rein / vergällt | 702003G      | 1        |
| Fischer                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028111      | 1        |
| FischerGehe                | Ethanol 70% rein / vergällt | 702003H      | 1        |
| fishar                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028111      | 1        |
| frischhergestellt          | Ethanol 70% rein / vergällt |              | 2        |
| Gehe 27.2.14               | Ethanol 70% rein / vergällt | 140121       | 1        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 1204021712   | 1        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 160909       | 2        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 170208       | 1        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 170308       | 1        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 170419       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge        | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|---------------|----------|
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 180928        | 1        |
| Gehe/PKH                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 28A300420     | 1        |
| GEHE                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 180828        | 1        |
| Gehe                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 3818Q-02320   | 1        |
| Gehe-Kremer                | Ethanol 70% rein / vergällt | 140307        | 1        |
| Gehe-Kremer                | Ethanol 70% rein / vergällt | 150209        | 1        |
| Geibo/Teopharm 4.2.22      | Ethanol 70% rein / vergällt | 21001T        | 1        |
| Gersprenz Apo              | Ethanol 70% rein / vergällt | 3519A-02320   | 1        |
| Goethe Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | RD201026-0002 | 1        |
| Goetheapotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 3820E-03043   | 1        |
| Gutenberg-Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 130502003     | 1        |
| Gutenberg-Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 1813M-02320   | 1        |
| Gutenberg-Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 3412I-03043   | 1        |
| Heck/Wittich               | Ethanol 70% rein / vergällt | 2113N-02320   | 1        |
| Hermes                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 3720I         | 1        |
| Hetterich - Teofarma sr... | Ethanol 70% rein / vergällt | 145501/R      | 2        |
| Hetterich - Teofarma sr... | Ethanol 70% rein / vergällt | 145601        | 3        |
| Hetterich/ Noweda          | Ethanol 70% rein / vergällt | 145703        | 1        |
| Hetterich/ Noweda          | Ethanol 70% rein / vergällt | 145802        | 1        |
| Hetterich/ Noweda          | Ethanol 70% rein / vergällt | 1801T         | 1        |
| Hetterich/ Sanacorp        | Ethanol 70% rein / vergällt | 145703        | 1        |
| Hetterich/AEP              | Ethanol 70% rein / vergällt | 145802        | 1        |
| Hetterich/AllianceH.       | Ethanol 70% rein / vergällt | 145703        | 2        |
| Hetterich/Ebert            | Ethanol 70% rein / vergällt | 145401        | 2        |
| Hirsch                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 4413I-02320   | 1        |
| Hirsch                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 714E-02320    | 1        |
| HirschApotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 1015I-02320   | 1        |
| HirschApotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 2315I-02320   | 1        |
| HirschApotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 4614A-02320   | 1        |
| Hoffmann & Sommer GmbH ... | Ethanol 70% rein / vergällt | 580916        | 1        |
| Hoffmann & Sommer GmbH ... | Ethanol 70% rein / vergällt | 650917        | 1        |
| Hoffmann & Sommer          | Ethanol 70% rein / vergällt | 750718        | 1        |
| Hoffmann / Bahnhof Apot... | Ethanol 70% rein / vergällt | 3919A-02320   | 1        |
| Hoffmann                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 781218        | 1        |
| Hoffmanns/Anzag            | Ethanol 70% rein / vergällt | 520116        | 1        |
| Hofman und Sommer GmbH ... | Ethanol 70% rein / vergällt | 580916        | 1        |
| Hofmann & Sommer           | Ethanol 70% rein / vergällt | 691217        | 1        |
| Hofmann / Phönix           | Ethanol 70% rein / vergällt | 840819        | 1        |
| Hofmann /Phoenix           | Ethanol 70% rein / vergällt | 900320        | 1        |
| Hofmann u. Sommer          | Ethanol 70% rein / vergällt | 720318        | 1        |
| Hofmann und Sommer         | Ethanol 70% rein / vergällt | 980520        | 1        |
| Hofmanns / Noweda          | Ethanol 70% rein / vergällt | 820419        | 1        |
| Hofmann&Sommer GmbH und... | Ethanol 70% rein / vergällt | 950420        | 9        |
| Hofmann&Sommer GmbH und... | Ethanol 70% rein / vergällt | 1010520       | 2        |
| Hofmann&Sommer GmbH und... | Ethanol 70% rein / vergällt | 940420        | 7        |
| Hofmann&Sommer/Sanacorp    | Ethanol 70% rein / vergällt | 781218        | 1        |
| Hofmann&Sommer             | Ethanol 70% rein / vergällt | 940420        | 1        |
| Hofmann                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 320713        | 1        |
| Hofmanns/AHD               | Ethanol 70% rein / vergällt | 1010520       | 1        |
| hofmanns/noweda            | Ethanol 70% rein / vergällt | 890320        | 1        |
| hofmanns/noweda            | Ethanol 70% rein / vergällt | 960420        | 1        |
| Hofmann's                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 940420        | 1        |
| Hohe-Wart-Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 23072013/1    | 1        |
| Hubertus Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | 261113        | 1        |
| Kastner (eigen)            | Ethanol 70% rein / vergällt | 1215E-02320   | 1        |
| Kastner (eigen)            | Ethanol 70% rein / vergällt | 3114E-03043   | 1        |
| Kehr/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 200302        | 1        |
| Kemer Phönix               | Ethanol 70% rein / vergällt | 130628        | 1        |
| Klenk                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 150730        | 1        |
| Kremer GmbH & Co. KG       | Ethanol 70% rein / vergällt | 180828        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Kremer GmbH & Co.KG        | Ethanol 70% rein / vergällt | 150602      | 1        |
| Kremer GmbH &Co. KG        | Ethanol 70% rein / vergällt | 160215      | 1        |
| Kremer GmbH &Co. KG        | Ethanol 70% rein / vergällt | 161017      | 1        |
| Kremer GmbH &Co. KG        | Ethanol 70% rein / vergällt | 170116      | 2        |
| Kremer GmbH &Co. KG        | Ethanol 70% rein / vergällt | 170208      | 1        |
| Kremer GmbH &Co. KG        | Ethanol 70% rein / vergällt | 170619      | 4        |
| Kremer GmbH / Noweda       | Ethanol 70% rein / vergällt | 140627      | 1        |
| Kremer GmbH / Noweda       | Ethanol 70% rein / vergällt | 141127      | 2        |
| Kremer GmbH Wuppertal/G... | Ethanol 70% rein / vergällt | 130729      | 1        |
| Kremer GmbH/Noweda         | Ethanol 70% rein / vergällt | 181115      | 1        |
| Kremer GmbH/Phönix         | Ethanol 70% rein / vergällt | 150327      | 1        |
| Kremer GmbH                | Ethanol 70% rein / vergällt | 160512      | 1        |
| Kremer GmbH                | Ethanol 70% rein / vergällt | 170906      | 1        |
| Kremer GmbH                | Ethanol 70% rein / vergällt | 181206      | 1        |
| kremer gmbh                | Ethanol 70% rein / vergällt | 23081605    | 1        |
| Kremer/Alliance Healthc... | Ethanol 70% rein / vergällt | 171025      | 1        |
| Kremer/Gehe                | Ethanol 70% rein / vergällt | 130116      | 1        |
| Kremer/Gehe                | Ethanol 70% rein / vergällt | 140121      | 1        |
| Kremer/Gehe                | Ethanol 70% rein / vergällt | 160414      | 2        |
| Kremer/Noweda              | Ethanol 70% rein / vergällt | 131011      | 1        |
| Kremer/Noweda              | Ethanol 70% rein / vergällt | 170906      | 1        |
| Kremer/Phoenix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 150730      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 141127      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 150327      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 151123      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 180404      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 180928      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 190321      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 130206      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 141027      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 160414      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 160711      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 160909      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 161017      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 170208      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 170308      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 170619      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 180404      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 180525      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 180828      | 2        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 181206      | 1        |
| KremperGmbH & Co. KG       | Ethanol 70% rein / vergällt | 140507      | 1        |
| Kreuzäcker Apotheke        | Ethanol 70% rein / vergällt | 322E-02320  | 1        |
| Kreuzäcker Apotheke        | Ethanol 70% rein / vergällt | 3619A-02320 | 1        |
| Kreuzäcker Apotheke        | Ethanol 70% rein / vergällt | 619I-02320  | 1        |
| Kreuzäcker Apotheke        | Ethanol 70% rein / vergällt | K211021Ri   | 1        |
| kruppa                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 1216H4      | 1        |
| Kruppa                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 418H2       | 1        |
| kruppa                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 617H4       | 1        |
| Kruppa                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 818H2       | 1        |
| Lamotte/AHCA               | Ethanol 70% rein / vergällt | 6007153001  | 1        |
| Lamotte/AHCA               | Ethanol 70% rein / vergällt | 6010634001  | 4        |
| Libellen Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | 1515Q-02320 | 1        |
| Löwen-Apotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 219Q-03043  | 1        |
| Martinus-Apotheke Defek... | Ethanol 70% rein / vergällt | E-090520-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke Defek... | Ethanol 70% rein / vergällt | E-160321-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | A-061213-3D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | A-311013-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-020314-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-021116-1D | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-050515-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-080514-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-100114-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-110716-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-121214-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-140119-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-180118-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-180714-1D | 1        |
| Met/ Noweda                | Ethanol 70% rein / vergällt | 3815M-03043 | 1        |
| n.a.                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 1707918-a   | 1        |
| Nachprüfung                | Ethanol 70% rein / vergällt |             | 1        |
| Noweda/Hofmanns            | Ethanol 70% rein / vergällt | 860120      | 1        |
| Noweda/KremerGmbH          | Ethanol 70% rein / vergällt | 130821      | 1        |
| Noweda/Pflüger             | Ethanol 70% rein / vergällt | 190606      | 1        |
| Noweda/Pflüger             | Ethanol 70% rein / vergällt | 200330      | 1        |
| Noweda                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 120420      | 1        |
| Noweda                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 145703      | 1        |
| Noweda                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 145804      | 1        |
| Noweda                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 190717      | 4        |
| Noweda                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 190815      | 2        |
| Noweda                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 200330      | 1        |
| O:Fischar/Phönix           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027032     | 1        |
| Otto Fischar GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024021     | 1        |
| Otto Fischar GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7025031     | 2        |
| Otto Fischar GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028041     | 1        |
| Otto Fischar GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024071     | 1        |
| Otto Fischar GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 702003D     | 1        |
| Otto Fischar GmbH & Co KG  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7020043     | 1        |
| Otto Fischar GmbH/ Amzag   | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024091     | 1        |
| Otto Fischar GmbH/ Noweda  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7021092     | 1        |
| Otto Fischar GmbH          | Ethanol 70% rein / vergällt | 702003N     | 1        |
| Otto Fischar/ Anzag        | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029021     | 1        |
| Otto Fischar               | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023111     | 1        |
| Otto Fischar               | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028121     | 1        |
| Otto Fischer / Noweda      | Ethanol 70% rein / vergällt | 7025031     | 1        |
| Otto Fischer /Phönix       | Ethanol 70% rein / vergällt | 702004B     | 1        |
| Otto Fischer GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029121     | 1        |
| Otto Fischer GmbH&Co.KG... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028091     | 1        |
| Otto Fischer GmbH/Sanac... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7021092     | 1        |
| Otto Fischer GmbH          | Ethanol 70% rein / vergällt | 7020031     | 1        |
| Otto Fischer GmbH          | Ethanol 70% rein / vergällt | 7020045     | 2        |
| Otto Fischer/ Noweda       | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029051     | 1        |
| otto Fischer/Noweda        | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024121     | 1        |
| Otto/Fischer               | Ethanol 70% rein / vergällt | 1029051     | 1        |
| Pflüger 13.03.2020 EK 3... | Ethanol 70% rein / vergällt | 200303      | 1        |
| Pflüger GmbH & Co.KG       | Ethanol 70% rein / vergällt | 170116      | 1        |
| Pflüger GmbH / Gehe        | Ethanol 70% rein / vergällt | 180404      | 1        |
| Pflüger GmbH / Noweda      | Ethanol 70% rein / vergällt | 190717      | 1        |
| Pflüger GmbH / Noweda      | Ethanol 70% rein / vergällt | 200319      | 1        |
| Pflüger GmbH               | Ethanol 70% rein / vergällt | 191121      | 2        |
| Pflüger/ Noweda            | Ethanol 70% rein / vergällt | 180404      | 1        |
| Pflüger/Gehe               | Ethanol 70% rein / vergällt | 170619      | 1        |
| Pflüger/Gehe               | Ethanol 70% rein / vergällt | 200313      | 1        |
| Pflüger/Jenne              | Ethanol 70% rein / vergällt | 200303      | 1        |
| Pflüger/Kehr               | Ethanol 70% rein / vergällt | 190430      | 1        |
| Pflüger/Kehr               | Ethanol 70% rein / vergällt | 200316      | 1        |
| Pflüger/Noweda             | Ethanol 70% rein / vergällt | 190815      | 1        |
| Pflüger/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 190430      | 1        |
| Pflüger/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 200319      | 1        |
| Pflüger                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 130607      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|--------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 131108      | 2        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 141027      | 1        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 170906      | 1        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 171025      | 1        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 180308      | 1        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 190430      | 3        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 190606      | 1        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 190717      | 1        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 200302      | 1        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 200310      | 1        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 200311      | 2        |
| Pflüger                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 200313      | 1        |
| Phoenix                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027032     | 1        |
| Phoenix                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027103     | 1        |
| Phoenix                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029082     | 1        |
| Phönix/Kremer            | Ethanol 70% rein / vergällt | 160711      | 1        |
| Phönix/Kremer            | Ethanol 70% rein / vergällt | 180525      | 1        |
| Phönix/Otto Fischar      | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029082     | 1        |
| PHÖNIX                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 171025      | 1        |
| PHÖNIX                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 171211      | 1        |
| Phönix                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 351213      | 1        |
| PKH GmbH                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 4A070518    | 1        |
| PKH                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 33A290620   | 1        |
| Plüger/Anzag             | Ethanol 70% rein / vergällt | 32016       | 1        |
| Post Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 323-160     | 1        |
| Post Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 323-161     | 1        |
| Post-Apotheke 15.01.2014 | Ethanol 70% rein / vergällt | 15012044    | 1        |
| Post-Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 1414A-02320 | 1        |
| Purren Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | 17043       | 1        |
| Rezeptur Apotheke        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2016Q-03043 | 1        |
| Rezeptur Apotheke        | Ethanol 70% rein / vergällt | 917Q-03043  | 1        |
| Rezeptur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 4215Q-03043 | 1        |
| Roland-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | 2620E-03043 | 1        |
| Roland-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | 3519M-03043 | 1        |
| Römer-Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 4314A-03043 | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 1814Q-07145 | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 2615I-07145 | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 2616M-02320 | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 3414M-02320 | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 3414M-07145 | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 4015A-03043 | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 415M-03043  | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 416M-02320  | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 615E-02320  | 1        |
| Rondell Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 615E-07145  | 1        |
| Rondell                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 1715E-07145 | 1        |
| Rosen Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 1317A-07095 | 1        |
| Rosenapotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 2317E-07095 | 1        |
| Sanacorp/Pflüger         | Ethanol 70% rein / vergällt | 170906      | 1        |
| Sanacorp                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 130124      | 1        |
| Sanacorp                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 702003D     | 1        |
| Sanacorp                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 7020075     | 1        |
| Sanacorp                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028081     | 3        |
| selbst hergestellt       | Ethanol 70% rein / vergällt | 1MH20151222 | 1        |
| selbst hergestellt       | Ethanol 70% rein / vergällt | 1MH20160304 | 1        |
| selbst hergestellt       | Ethanol 70% rein / vergällt | 1MH20160721 | 1        |
| selbst hergestellt       | Ethanol 70% rein / vergällt | 1MH20160921 | 1        |
| selbst hergestellt       | Ethanol 70% rein / vergällt | 1MH20161011 | 1        |
| selbst hergestellt       | Ethanol 70% rein / vergällt | 1MH20170710 | 1        |
| sittig                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 310316      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|--------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Sittig                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 90623       | 1        |
| SonnenApo                | Ethanol 70% rein / vergällt | 2613I-02230 | 1        |
| Stadt-Apo                | Ethanol 70% rein / vergällt | 5018A-03043 | 2        |
| Stern-Defektur           | Ethanol 70% rein / vergällt | 130705003   | 1        |
| Stiftsapotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 13052016    | 1        |
| Stiftsapotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 150420005   | 1        |
| Theiss                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 2040        | 1        |
| Töste Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 1119A-03043 | 1        |
| Töste Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 2520A-03043 | 1        |
| Töste Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 2919A-03043 | 1        |
| Töste Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 319E-03043  | 1        |
| Töste Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 4819A-03043 | 1        |
| Viehstrich-Apotheke      | Ethanol 70% rein / vergällt | 3219E-03043 | 1        |
| Vita Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 190531006   | 1        |
| VitaFit                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 2020-04-17  | 2        |
| VWR Chemicals            | Ethanol 70% rein / vergällt | 20b254009   | 1        |
| VWR Chemicals            | Ethanol 70% rein / vergällt | 20B254009   | 1        |
| Wolf Apotheke/Defektur   | Ethanol 70% rein / vergällt | 70627/52Hk  | 1        |
| Wolf Apotheke/Defektur   | Ethanol 70% rein / vergällt | 71208/50Gie | 1        |
| Wolf Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt |             | 2        |
| Wolf-Apotheke / Defektur | Ethanol 70% rein / vergällt | 40722/51Hk  | 1        |
| Wolf-Apotheke / Defektur | Ethanol 70% rein / vergällt | 41125/52Hk  | 1        |
| Wolf-Apotheke / Defektur | Ethanol 70% rein / vergällt | 51019/51Wlo | 1        |
| Wolf-Apotheke / Defektur | Ethanol 70% rein / vergällt | 70404/53Hk  | 1        |
| Wolf-Apotheke / Defektur | Ethanol 70% rein / vergällt | Bulk        | 1        |
| Wolf-Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 40331/52La  | 1        |
| Wolf-Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 4321E-02320 | 1        |
| Wolf-Apotheke-Defektur   | Ethanol 70% rein / vergällt | 70818/50Hk  | 1        |

- 12 385 Spektren von 989 *Apo-Ident*-Kunden aus 3972 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethanol 70% rein / vergällt* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 23 361          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 637             | 15             | 12 385          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9223 %) | 97,6994 % (> 97,2393 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30779     | 30779              | 0,00                      | 100,81                          |
| 31055     | 31055              | 0,00                      | 82,74                           |
| 34101     | 34101              | 0,00                      | 95,19                           |
| 34274     | 34274              | 0,00                      | 81,79                           |

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 | Excipial® Mandelölsalbe                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30720-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Excipial® Mandelölsalbe

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Excipial® Mandelölsalbe | 5     | 2     | 65    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Excipial<sup>®</sup> Mandelölsalbe* 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 *Excipial<sup>®</sup> Mandelölsalbe* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Balm Bio Nature           | 13,52                  | —                              |
| Arganöl                   | 18,00                  | —                              |
| Wachssalbe (stabilisiert) | 40,65                  | —                              |
| Salicyl-Vaseline 10%      | 55,73                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant        | Substanz                        | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|---------------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Galderma Labo... | Excipial <sup>®</sup> Mandel... | 1774011 | 35584     | 50       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Mandel... | M023    | 30720     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Mandel... | M031    | 31090     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Mandel... | N012    | 31278     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Mandel... | R012    | 31757     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Excipial<sup>®</sup> Mandelölsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.



- 25 115 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant     | Substanz                            | Charge | Proben-ID | Spektren |
|---------------|-------------------------------------|--------|-----------|----------|
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S021   | 33209     | 40       |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T052   | 33210     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 66 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Excipial<sup>®</sup> Mandelölsalbe*.
- 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                       | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 16106712    | 1        |
| Caelo                       | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 20170829Ma2 | 1        |
| Caelo                       | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 20170829Ma3 | 1        |
| Caelo                       | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 1otno32     | 1        |
| Ebert & Jacobi              | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 50239       | 1        |
| Fiebig                      | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S051        | 1        |
| Galderma (Spirig Pharma...) | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R043        | 1        |
| Galderma / Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774001     | 1        |
| Galderma / Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774006     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                            | Charge            | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------|
| Galderma International ... | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T031              | 1        |
| Galderma/Alliance          | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V061              | 1        |
| Galderma/Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S033              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774009            | 1        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774002            | 7        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T051              | 1        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V031              | 1        |
| Galderma/Now               | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 50498             | 1        |
| Galderma/Now               | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774009            | 1        |
| Galderma/Now               | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 8774006           | 1        |
| Galderma/Now               | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | L0TS021           | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S012              | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 8774005           | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T021              | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T041              | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 50239             | 3        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 8774007           | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774002           | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R043              | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S021              | 3        |
| Galderma/Sanacorp          | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 1774002           | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 10774009          | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 1774002           | 4        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 1774007           | 7        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 1774009           | 9        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 50238             | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 50498             | 8        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 50696             | 19       |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774002            | 6        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774004            | 15       |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774005            | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774006            | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774009            | 7        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774010            | 11       |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774014            | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 8774004           | 3        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 8774005           | 7        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 8774006           | 5        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774001           | 15       |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774002           | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774003           | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774004           | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774005           | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774006           | 6        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774007           | 9        |
| galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | L0TT061           | 3        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | L0TV011           | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R043              | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T011              | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T031              | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T051              | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T061              | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V011              | 6        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V031              | 9        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V041              | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V042              | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V051              | 11       |
| Galderma-Spirig            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V042-20171127Ma12 | 1        |
| Junek GmbH                 | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 774001            | 1        |
| Junek GmbH                 | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774002           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                            | Charge  | Spektren |
|---------------------------|-------------------------------------|---------|----------|
| Noweda                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 8774004 | 1        |
| Noweda                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774003 | 1        |
| Noweda                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 9774005 | 2        |
| Phoenix                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | LOTN022 | 2        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | M032    | 1        |
| Spirig / Galderma / Anzag | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V061    | 1        |
| Spirig / Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | LOTN022 | 1        |
| Spirig / Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R012    | 1        |
| Spirig / Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | r021    | 1        |
| Spirig Pharma AG/Noweda   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 50239   | 1        |
| Spirig Pharma/Nowed       | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | N022    | 1        |
| Spirig/AHD                | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | N011    | 1        |
| Spirig/Noweda             | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R043    | 1        |
| Spirig/Phoenix            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 50239   | 2        |
| Spirig/Phönix             | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | N031    | 1        |
| Spirig/Sanacorp           | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | LOTN011 | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | LOTM023 | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | M023    | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | N031    | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | N032    | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R012    | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S011    | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S032    | 1        |

- 12783 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4401 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 230             | 0              | 25 115          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 252             | 2              | 12 783          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,3913 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9225 %) | 99,2126 % (> 98,0315 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30720     | 30720              | 0,00                      | 30,87                           |
| 31090     | 31090              | 0,00                      | 25,05                           |
| 31278     | 31278              | 0,00                      | 25,73                           |
| 31757     | 31757              | 0,00                      | 22,99                           |
| 35584     | 35584              | 0,00                      | 20,47                           |

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 | <b>Fenchelöl</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31140-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Fenchelöl; Oleum foeniculum vulgare var. dulce

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Fenchelöl               | 3     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Anisöl Bio             | 15,77                  | –                              |
| Thuja (etherisches Öl) | 75,64                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz  | Charge                 | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Fenchelöl | L16813D-111973BAG90451 | 31140     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Fenchelöl | L35513DN-119762        | 31693     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Fenchelöl | 1806-125039            | 32795     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz  | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Fenchelöl | 1806-127213 | 32952     | 40       |
| Taoasis   | Fenchelöl | 1861-129086 | 33991     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

| Lieferant | Substanz  | Charge    | Spektren |
|-----------|-----------|-----------|----------|
| Taoasis   | Fenchelöl | 2307-5296 | 1        |

- 13 036 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4449 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| Typ B | 0              | 75              | 5              | 23 441          |
| Typ C | 0              | 1               | 0              | 13 036          |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 93,7500 % (> 90,0000 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9799 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31140     | 31140              | 0,00                      | 83,18                           |
| 31693     | 31693              | 0,00                      | 84,36                           |
| 32795     | 32795              | 0,00                      | 19,90                           |

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 | Fenistil® Gel                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31045-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Fenistil® Gel

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Fenistil® Gel           | 3     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Sebexol® Creme-Lotio pH 5             | 15,92                  | —                              |
| Sebexol® Basic pH 5 Rezepturgrundlage | 21,31                  | —                              |
| SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma          | 22,42                  | —                              |
| Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber    | 22,91                  | —                              |
| Aloe Vera-Gel 10-fach konz.           | 26,41                  | —                              |
| Retterspitz äußerlich                 | 27,81                  | —                              |
| SyrSpend® SF pH4 Aromafrei            | 30,03                  | —                              |
| Wasser                                | 32,23                  | —                              |
| Excipial® U Hydrolotio                | 33,69                  | —                              |
| Wofacutan Waschlotion                 | 33,71                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                | 36,74                  | —                              |
| Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert)       | 37,17                  | —                              |
| Abitima® clinic Gesichtsscreme        | 50,10                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz      | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Fenistil® Gel | U02364A | 33638     | 40       | entfällt   |
| Novartis  | Fenistil® Gel | N00927A | 31045     | 40       | entfällt   |
| Novartis  | Fenistil® Gel | R02021A | 31767     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz      | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Fenistil® Gel | T02415A | 32787     | 40       |
| Euro OTC  | Fenistil® Gel | T02416A | 32825     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31045     | 31045              | 0,00                      | 19,12                           |
| 31767     | 31767              | 0,00                      | 21,79                           |
| 33638     | 33638              | 0,00                      | 21,56                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Fettsalben</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30881-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Fettsalben; Asche Basis<sup>®</sup> Fettsalbe; Deumavan<sup>®</sup> Schutzsalbe neutral; Majoransalbe; Neribas<sup>®</sup> Fettsalbe; Pappelsalbe; Protegin<sup>®</sup> XN; Unguentum majoranae; Unguentum Populi

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Fettsalben              | 26    | 19    | 220   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben* 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 *Fettsalben* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Weißes Vaselineöl                 | 11,44                  | —                              |
| Wachssalbe (stabilisiert)         | 28,14                  | —                              |
| Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 30,61                  | —                              |
| Salicyl-Vaseline 10%              | 58,76                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz                        | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|---------------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Fet... | 23014A   | 31013     | 40       | entfällt   |
| Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Fet... | 41017A   | 31858     | 60       | entfällt   |
| Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Fet... | 53021A   | 33634     | 40       | entfällt   |
| Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Fet... | 02004A   | 35471     | 40       | entfällt   |
| Kaymogyn GmbH | Deumavan <sup>®</sup> Schutz... | 41920120 | 35069     | 40       | entfällt   |
| Kaymogyn GmbH | Deumavan <sup>®</sup> Schutz... | 13781119 | 35071     | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Majoransalbe                    | 12123001 | 30881     | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Majoransalbe                    | 14089901 | 31443     | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Majoransalbe                    | 20000281 | 34963     | 40       | 20200207*  |
| Caelo         | Majoransalbe                    | 21000565 | 35346     | 40       | 20210326*  |
| Caelo         | Majoransalbe                    | 22000091 | 36144     | 40       | 20220302*  |
| Henry Lamotte | Majoransalbe                    | 5322500  | 30926     | 40       | entfällt   |
| Jenapharm     | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe  | 32032C   | 31489     | 40       | entfällt   |
| Jenapharm     | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe  | YY00K7C  | 31872     | 60       | entfällt   |
| Jenapharm     | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe  | YY01TF2  | 33986     | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Pappelsalbe                     | 161175   | 32473     | 40       | 20160607*  |
| Caelo         | Pappelsalbe                     | 170572   | 33130     | 40       | 20170307*  |
| Caelo         | Pappelsalbe                     | 170573   | 33131     | 40       | 20170308*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Pappelsalbe              | 191253   | 34783     | 40       | 20190529*  |
| Caelo     | Pappelsalbe              | 20001373 | 34966     | 40       | 20200513*  |
| Caelo     | Pappelsalbe              | 20000881 | 34967     | 40       | 20200325*  |
| Caelo     | Pappelsalbe              | 22000089 | 36079     | 10       | entfällt   |
| Caelo     | Pappelsalbe              | 22000090 | 36080     | 10       | 20220311*  |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081901 | 31112     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13344402 | 31475     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 17258703 | 33921     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1020 Spektren von 26 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 26 verschiedenen Chargen.
- 24 325 Spektren aus insgesamt 498 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 880 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- 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 |
|---------------|-------------------------------------------|----------|-----------|----------|
| Kaymogyn GmbH | Deumavan <sup>®</sup> Schutzsalbe neutral | 62170320 | 35070     | 40       |
| Caelo         | Majoransalbe                              | 153533   | 31990     | 60       |
| Caelo         | Majoransalbe                              | 153540   | 31991     | 60       |
| Caelo         | Majoransalbe                              | 160687   | 32516     | 40       |
| Caelo         | Majoransalbe                              | 162575   | 32872     | 40       |
| Caelo         | Majoransalbe                              | 162576   | 32873     | 40       |
| Caelo         | Majoransalbe                              | 181900   | 34259     | 40       |

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 |
|------------------|------------------------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron           | Majoransalbe                       | 18L18-T07-062832 | 34418     | 40       |
| Jenapharm        | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe     | YY011K0          | 32764     | 40       |
| Jenapharm        | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe     | YY019KR          | 33290     | 40       |
| Karo Pharma GmbH | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe     | YY04F1L          | 35479     | 40       |
| Caelo            | Pappelsalbe                        | 170534           | 33162     | 40       |
| Caelo            | Pappelsalbe                        | 170574           | 33163     | 40       |
| Caelo            | Pappelsalbe                        | 180826           | 34186     | 40       |
| Caelo            | Pappelsalbe                        | 180828           | 34187     | 40       |
| Caelo            | Pappelsalbe                        | 181888           | 34256     | 40       |
| Caelo            | Pappelsalbe                        | 21000483         | 35336     | 40       |
| Caelo            | Protegin <sup>®</sup> XN           | 161645           | 32340     | 40       |
| Caelo            | Protegin <sup>®</sup> XN           | 21003187003      | 36045     | 40       |
| Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 53021A           | 32716     | 40       |
| Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 53021A           | 32925     | 40       |

- 22 641 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 914 Spektren von 299 *Apo-Ident*-Kunden aus 233 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 219 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge      | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|-------------|----------|
|                            | Protegin <sup>®</sup> XN       | 2711E-03598 | 1        |
| Lamotte/ Noweda            | Majoransalbe                   | 5322500     | 1        |
| / AHD                      | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY016LP     | 2        |
| Alliance Healthcare        | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0431T     | 1        |
| BAYER/Phönix WE:26.04.1... | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY011K0     | 1        |
| Bayer                      | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY02L7L     | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                   | 10111402    | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11022403    | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                   | 11061201    | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11196702    | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11196801    | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11196802    | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11196805    | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                   | 11274603    | 2        |
| Caelo                      | Majoransalbe                   | 11327501    | 2        |
| Caelo                      | Majoransalbe                   | 12018001    | 4        |
| Caelo                      | Majoransalbe                   | 12018101    | 3        |
| Caelo                      | Majoransalbe                   | 12081002    | 5        |
| Caelo                      | Majoransalbe                   | 12123001    | 7        |
| Caelo                      | Majoransalbe                   | 12123101    | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229201    | 5        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229209    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 12229210         | 1        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 12229211         | 5        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 1225402          | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 12295402         | 6        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13028301         | 2        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13028302         | 3        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13028401         | 9        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13051304         | 1        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081901         | 4        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081902         | 3        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081903         | 1        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081904         | 2        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081905         | 11       |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081906         | 6        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081907         | 3        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081908         | 1        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13091906         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13095401         | 5        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13307102         | 6        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13344401         | 6        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 13344402         | 11       |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13382901         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13382902         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13382903         | 2        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13383001         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 13e10-t04-003550 | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 140020101        | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 14002101         | 16       |
| Caelo     | Majoransalbe             | 14089901         | 8        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 14090002         | 10       |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220201         | 1        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220202         | 5        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220203         | 3        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220204         | 3        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220205         | 6        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220206         | 2        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220208         | 4        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220209         | 4        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 14332101         | 9        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 14332202         | 1        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14341301         | 3        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 14341302         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 15038303         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 15038401         | 2        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 15038501         | 3        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 15101205         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 1513E-02536      | 1        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 15252702         | 2        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 15252703         | 5        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 15353303         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 15354001         | 5        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 15392402         | 2        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 16026701         | 6        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 16026702         | 6        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 16026703         | 3        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 16026704         | 4        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 16026706         | 1        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 16026707         | 6        |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN | 16026709         | 2        |
| Caelo     | Majoransalbe             | 16068602         | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------|
| Caelo     | Majoransalbe | 16068701         | 5        |
| Caelo     | Majoransalbe | 16068801         | 3        |
| Caelo     | Majoransalbe | 16068901         | 8        |
| Caelo     | Protegin® XN | 16164501         | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 16164502         | 2        |
| Caelo     | Protegin® XN | 16164503         | 2        |
| Caelo     | Protegin® XN | 16164504         | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 16164505         | 5        |
| Caelo     | Protegin® XN | 16164506         | 2        |
| Caelo     | Majoransalbe | 16257502         | 3        |
| Caelo     | Majoransalbe | 16257602         | 5        |
| Caelo     | Majoransalbe | 16K07-T20-038496 | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe | 17070901         | 11       |
| Caelo     | Majoransalbe | 17071001         | 4        |
| Caelo     | Majoransalbe | 17071101         | 10       |
| Caelo     | Protegin® XN | 17256702         | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 17258703         | 3        |
| Caelo     | Protegin® XN | 17258705         | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 17258707         | 3        |
| Caelo     | Protegin® XN | 17258708         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe | 17302401         | 6        |
| Caelo     | Majoransalbe | 17302402         | 2        |
| Caelo     | Pappelsalbe  | 18019902         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe | 18050901         | 7        |
| Caelo     | Majoransalbe | 18050902         | 3        |
| Caelo     | Protegin® XN | 1805901          | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 1805907          | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 18059501         | 11       |
| Caelo     | Protegin® XN | 18059502         | 10       |
| Caelo     | Protegin® XN | 18059503         | 2        |
| Caelo     | Protegin® XN | 18059505         | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 18059507         | 7        |
| Caelo     | Protegin® XN | 18059509         | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 18059511         | 2        |
| Caelo     | Protegin® XN | 18059512         | 4        |
| Caelo     | Majoransalbe | 18190001         | 14       |
| Caelo     | Majoransalbe | 18190101         | 5        |
| Caelo     | Majoransalbe | 18190102         | 4        |
| Caelo     | Majoransalbe | 18251602         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe | 18251603         | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe | 18D11-T01-054700 | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe | 19033001         | 18       |
| Caelo     | Majoransalbe | 1903301          | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe | 19033101         | 3        |
| Caelo     | Majoransalbe | 19033102         | 18       |
| Caelo     | Majoransalbe | 19033120         | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 19109001         | 4        |
| Caelo     | Protegin® XN | 19109002         | 17       |
| Caelo     | Protegin® XN | 19109003         | 2        |
| Caelo     | Protegin® XN | 1910920002       | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 191092002        | 7        |
| Caelo     | Protegin® XN | 19110201         | 9        |
| Caelo     | Protegin® XN | 19110202         | 21       |
| Caelo     | Majoransalbe | 19115102         | 2        |
| Caelo     | Majoransalbe | 19115103         | 6        |
| Caelo     | Majoransalbe | 200000282001     | 1        |
| Caelo     | Protegin® XN | 200001749005     | 1        |
| Caelo     | Majoransalbe | 20000281001      | 13       |
| Caelo     | Majoransalbe | 20000282001      | 15       |
| Caelo     | Majoransalbe | 20000283002      | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                           | Charge       | Spektren |
|----------------------------|------------------------------------|--------------|----------|
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 20000283003  | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749001  | 5        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749003  | 7        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749005  | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749007  | 4        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749010  | 4        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749013  | 1        |
| Caelo                      | Pappelsalbe                        | 20002385002  | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 20003044001  | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 20003045001  | 6        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20011402     | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 2001749003   | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 2003045001   | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 2011405      | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 2021506      | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 20290312-1   | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 21000565001  | 7        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 25061301     | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 26031509     | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 27031505     | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 3091208      | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 312115354001 | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 5322500      | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 6012014A     | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 65(17070901) | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 66(18050902) | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 66(18190001) | 1        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 7121203      | 1        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 73025A       | 3        |
| Caelo                      | Majoransalbe                       | 8031304      | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 8031305      | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe     | yy00k7C      | 1        |
| Caecolo                    | Majoransalbe                       | 14090002     | 1        |
| Caecolo                    | Majoransalbe                       | 1539402      | 1        |
| Caesar & Lorenz Sanacorp   | Majoransalbe                       | 19033102     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19110202     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19110201     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ N... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 18059507     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe  | Majoransalbe                       | 21000565001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Je... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19110202     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Je... | Majoransalbe                       | 20000281001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Je... | Majoransalbe                       | 20000282001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Je... | Majoransalbe                       | 20003044001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kr... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19109001     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kr... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kr... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749013  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/No... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19109003     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/No... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/No... | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749009  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Protegin <sup>®</sup> XN           | 18059501     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Protegin <sup>®</sup> XN           | 18059507     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Protegin <sup>®</sup> XN           | 18059511     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Protegin <sup>®</sup> XN           | 18059512     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Majoransalbe                       | 19033001     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Majoransalbe                       | 19033102     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19109001     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19109002     | 16       |
| Caesar & Loretz GmbH       | Protegin <sup>®</sup> XN           | 191092001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19110201     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19110202     | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                           | Charge           | Spektren |
|----------------------|------------------------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Majoransalbe                       | 19115102         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Majoransalbe                       | 20000281001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749007      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Majoransalbe                       | 20003044001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Majoransalbe                       | 20003045001      | 2        |
| Caesar & Loretz      | Pappelsalbe                        | 19012902         | 1        |
| Caesar & Loretz      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19109001         | 1        |
| Caesar & Loretz      | Protegin <sup>®</sup> XN           | 19110201         | 1        |
| Caleo/ Noweda        | Majoransalbe                       | 17302401         | 1        |
| Caleo/ Noweda        | Majoransalbe                       | 17302402         | 2        |
| Cealo                | Majoransalbe                       | 13028401         | 2        |
| Cealo                | Majoransalbe                       | 20003045001      | 1        |
| Cealo/Noweda         | Protegin <sup>®</sup> XN           | 20001749012      | 1        |
| Chiese               | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 33016A           | 1        |
| Chiese               | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 63023A           | 1        |
| Chiesi / Phönix      | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 93029A           | 2        |
| Chiesi/ Noweda       | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 82027A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp     | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 2001A            | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp     | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 84028A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp     | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 93029A           | 1        |
| Chiesi/Gehe          | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 41017A           | 1        |
| Chiesi/Gehe          | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 51020A           | 1        |
| Chiesi/Noweda        | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 82027A           | 1        |
| Chiesi/Phönix        | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 73025A           | 1        |
| CHiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 41018A           | 3        |
| Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 51020A           | 1        |
| Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 63023A           | 1        |
| Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 81026A           | 1        |
| Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 82027A           | 1        |
| Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 84028A           | 1        |
| Euro OTC             | Protegin <sup>®</sup> XN           |                  | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 12081002         | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 12d24-t01        | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 12D24-T01        | 2        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 12D24-T02        | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 13a16-0001       | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 13A16-T02        | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 13A16-T04-000208 | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 13A16-To4-000208 | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 13F27-T03-004962 | 3        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 13F27-To3-004962 | 2        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 14090002         | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 14a07-T04009079  | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 14A07-T04-009079 | 3        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 14A07-T05-009082 | 2        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 14A07-T06-009085 | 3        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 15K10-T10-027644 | 3        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 16E02-T02-032846 | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 16K07-T20-038496 | 4        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 17B03-T02-041256 | 2        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 17E22-T09-044517 | 2        |
| Fagron               | Protegin <sup>®</sup> XN           | 18059501         | 1        |
| Fagron               | Protegin <sup>®</sup> XN           | 18059507         | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 18D11-T01-054700 | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 18Dn-T01-054700  | 1        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 18L18-T07-062832 | 5        |
| Fagron               | Majoransalbe                       | 19G04-T03        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge           | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|------------------|----------|
| Fagron                     | Majoransalbe                   | 19G04-T03-069133 | 4        |
| Fagron                     | Majoransalbe                   | T03-0691303      | 1        |
| Gehe                       | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229201         | 1        |
| Gehe                       | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229211         | 1        |
| Gehe                       | Majoransalbe                   | 13307102         | 1        |
| Gehe                       | Majoransalbe                   | 14090002         | 1        |
| Gehe                       | Majoransalbe                   | 15038501         | 1        |
| Gehe                       | Majoransalbe                   | 15354001         | 1        |
| Gehe                       | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16026701         | 2        |
| Gehe                       | Majoransalbe                   | 16257602         | 2        |
| Gehe                       | Majoransalbe                   | 17071001         | 1        |
| GEHE                       | Protegin <sup>®</sup> XN       | 18059507         | 1        |
| Gehe                       | Majoransalbe                   | 18190102         | 5        |
| Gehe                       | Majoransalbe                   | 19033001         | 1        |
| Gehe                       | Majoransalbe                   | 21000565001      | 1        |
| GP Grenzach Produktions... | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY00K7C          | 1        |
| Hedinger/Phönix            | Protegin <sup>®</sup> XN       | 18059501         | 1        |
| Henry Lamotte GmbH/Hold... | Majoransalbe                   | 5067400          | 1        |
| Henry Lamotte Oils GmbH... | Majoransalbe                   | 5067400          | 1        |
| Henry Lamotte Oils GmbH... | Majoransalbe                   | 5322500          | 1        |
| Henry Lamotte Oils GmbH    | Majoransalbe                   | 5322500          | 1        |
| Henry Lamotte Oils GmbH    | Majoransalbe                   | 5563400          | 1        |
| Henry Lamotte Oils         | Majoransalbe                   | 5067400          | 1        |
| Henry Lamotte              | Majoransalbe                   | 5563400          | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 17258703         | 1        |
| Jenapharm / Fiebig         | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY01TF2          | 1        |
| Jenapharm /Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F          | 1        |
| Jenapharm GmbH/AHCA        | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY01TF2          | 2        |
| Jenapharm/                 | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY011K0          | 1        |
| Jenapharm/AHCA             | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F          | 2        |
| Jenapharm/AHCA             | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY02L7L          | 2        |
| Jenapharm/Ahd              | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY011K0          | 1        |
| Jenapharm/Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F          | 1        |
| Jenapharm/Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY01PFP          | 1        |
| Jenapharm/Krieger          | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F          | 3        |
| Jenapharm/Krieger          | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY02L7L          | 3        |
| Jenapharm/Noweda           | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY01TF2          | 1        |
| Jenapharm/Phönix           | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F          | 1        |
| Jenapharm/Phönix           | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY00K7C          | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY016LP          | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY01TF2          | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F          | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY02L7L          | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0431T          | 1        |
| Jenne                      | Majoransalbe                   | 13028302         | 2        |
| Jenne                      | Pappelsalbe                    | 17057404         | 1        |
| Karo Pharma / Phoenix      | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04F1L          | 1        |
| Karo Pharma/ Sanacorp      | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04P2K          | 1        |
| KARO PHARMA/Gehe           | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04P2K          | 1        |
| Karo Pharma                | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04F1L          | 2        |
| Karo Pharma                | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04P2K          | 1        |
| Kehr                       | Majoransalbe                   | 17071101         | 1        |
| Kehr                       | Protegin <sup>®</sup> XN       | 1805607          | 1        |
| Klenk                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 18059502         | 1        |
| krieger                    | Protegin <sup>®</sup> XN       | 19110202         | 1        |
| Lamotte / Gehe             | Majoransalbe                   | 5322500          | 1        |
| Lamotte/Alliance           | Majoransalbe                   | 5563400          | 3        |
| Lamotte/Sanacorp           | Majoransalbe                   | 5563400          | 1        |
| LEO Pharma A/S             | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04311          | 1        |
| Leo Pharma/ Sanacorp       | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0431T          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                       | Charge    | Spektren |
|-----------------------------|--------------------------------|-----------|----------|
| Leo Pharma/ Sanacorp        | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04F1L   | 3        |
| LEO Pharma/Alliance         | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04F1L   | 1        |
| LEO Pharma/Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0431T   | 1        |
| leo Pharma                  | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | yy0431T   | 1        |
| Leo Pharma                  | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0431T   | 1        |
| LeoPharma/Krieger           | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04F1L   | 1        |
| LeoPharma/Phönix            | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0431T   | 1        |
| Noweda                      | Majoransalbe                   | 5322500   | 1        |
| Noweda                      | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F   | 4        |
| Noweda                      | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY02L7L   | 1        |
| Noweda                      | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY02L7L   | 1        |
| Phoenix WE 24.04.17 -7,...  | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY019KR   | 1        |
| phoenix/Karo Pharma         | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY04F1L   | 1        |
| Phoenix                     | Majoransalbe                   | 13028401  | 1        |
| Phoenix                     | Protegin <sup>®</sup> XN       | 19110202  | 1        |
| Phoenix                     | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY00K7C   | 1        |
| Phönix 10.12.12             | Majoransalbe                   | 12D24-T02 | 1        |
| Phönix 12.03.2013           | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229205  | 1        |
| Phönix, 07.11.13            | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229210  | 1        |
| Phönix                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11196706  | 1        |
| Phönix                      | Majoransalbe                   | 12018001  | 1        |
| Phönix                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 13081901  | 3        |
| Phönix                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16026707  | 1        |
| Phönix                      | Majoransalbe                   | 16068901  | 1        |
| Phönix                      | Majoransalbe                   | 17071001  | 1        |
| Phönix                      | Majoransalbe                   | 17302401  | 1        |
| PHÖNIX                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 18059501  | 1        |
| Phönix                      | Majoransalbe                   | 18190001  | 2        |
| PhönixWE:18.01.2017 E...    | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY016LP   | 1        |
| Römerapo.                   | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY01TF2   | 1        |
| Sanacorp 05.10.21 EK:13...  | Majoransalbe                   | 211019UM  | 1        |
| Sanacorp, 21.03.17, 5,73EUR | Majoransalbe                   | 16068602  | 1        |
| Sanacorp                    | Majoransalbe                   | 12081002  | 1        |
| Sanacorp                    | Majoransalbe                   | 12295402  | 1        |
| Sanacorp                    | Majoransalbe                   | 13095401  | 1        |
| Sanacorp                    | Majoransalbe                   | 15038401  | 1        |
| Sanacorp                    | Majoransalbe                   | 16257502  | 2        |
| Sanacorp                    | Majoransalbe                   | 5563400   | 1        |
| Spangropharm                | Majoransalbe                   | 4961000   | 1        |
| VDL                         | Majoransalbe                   | 14090002  | 1        |

- 12123 Spektren von 976 *Apo-Ident*-Kunden aus 4218 Chargen von 147 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 1020            | 0              | 24 325          |
| Typ B | 0              | 880             | 0              | 22 481          |
| Typ C | 0              | 901             | 13             | 12 123          |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9614 %) | 100,0000 % (> 99,4118 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 99,3182 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9223 %) | 98,5777 % (> 98,2495 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30881     | 30881              | 0,00                      | 33,40                           |
| 30926     | 30926              | 0,00                      | 37,76                           |
| 31013     | 31013              | 0,00                      | 33,27                           |
| 31112     | 31112              | 0,00                      | 32,34                           |
| 31443     | 31443              | 0,00                      | 36,17                           |
| 31475     | 31475              | 0,00                      | 30,03                           |
| 31489     | 31489              | 0,00                      | 43,64                           |
| 31858     | 31858              | 0,00                      | 45,22                           |
| 31872     | 31872              | 0,00                      | 47,84                           |
| 32473     | 32473              | 0,00                      | 30,92                           |
| 33130     | 33130              | 0,00                      | 30,66                           |
| 33131     | 33131              | 0,00                      | 32,37                           |
| 33634     | 33634              | 0,00                      | 37,85                           |
| 33921     | 33921              | 0,00                      | 33,40                           |
| 33986     | 33986              | 0,00                      | 42,57                           |
| 34783     | 34783              | 0,00                      | 37,76                           |
| 34963     | 34963              | 0,00                      | 32,71                           |
| 34966     | 34966              | 0,00                      | 30,88                           |
| 34967     | 34967              | 0,00                      | 30,54                           |
| 35069     | 35069              | 0,00                      | 21,41                           |
| 35071     | 35071              | 0,00                      | 20,75                           |
| 35346     | 35346              | 0,00                      | 36,88                           |
| 35471     | 35471              | 0,00                      | 45,88                           |
| 36079     | 36079              | 0,00                      | 37,83                           |
| 36080     | 36080              | 0,00                      | 39,62                           |
| 36144     | 36144              | 0,00                      | 39,30                           |



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 | <b>Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl</b> |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                           |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                         |
| Berichtsnummer                     | 31032-2022-09-10                                                   |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany    |

## Relevante Substanznamen

Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl; Fichtennadeln, sibirisch (etherisches Öl); Fichtennadelöl; Kiefernadelöl; Oleum abies alba; Oleum boswellia serrata; Oleum olibanum; Oleum pini sibiricum; Oleum pini silvestris; Piceae aetheroleum; Weihrauchöl; Weißtannenöl

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe                                     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl | 13    | 12    | 30    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl* 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 *Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Zirbelkieferöl    | 12,09                  | —                              |
| Spearmintöl       | 21,03                  | —                              |
| Latschenkiefernöl | 26,83                  | —                              |
| Angelikawurzelöl  | 26,85                  | —                              |
| Ingweröl          | 27,87                  | —                              |
| Cistrosenöl       | 29,51                  | —                              |
| Ysopöl            | 31,75                  | —                              |
| Majoranöl         | 33,71                  | —                              |
| Citronenöl        | 33,87                  | —                              |
| Wacholderbeeröl   | 37,45                  | —                              |
| Zypressenöl       | 39,78                  | —                              |
| Myrtenöl          | 41,10                  | —                              |
| Limettenöl        | 42,32                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl     | 49,69                  | —                              |
| Grapefruitöl Bio  | 52,94                  | —                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz       | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 1507-122520    | 31819     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 1719-124011    | 32066     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 10213-149      | 33726     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Kiefernadelöl  | 00664E26       | 34177     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kiefernadelöl  | 1790-129074    | 33815     | 30       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 15181-119714   | 31633     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 1509-125625    | 33052     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 4314-129238    | 33646     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 1500910-128786 | 33650     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 1500910-128786 | 33652     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Weißtannenöl   | 00287M26       | 34391     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | 120830-111781  | 31032     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | 211-114751     | 31255     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | 01A0B15-121623 | 31754     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 630 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 24 715 Spektren aus insgesamt 511 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 550 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|----------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Fichtennadelöl | 11220801             | 30613     | 40       |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 29828-103169BAG90451 | 30672     | 40       |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 1769-124969          | 32479     | 40       |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 11647-2942           | 34112     | 40       |
| Primavera | Kiefernadelöl  | 00398J26             | 34292     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge              | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|---------------|---------------------|--------------------|----------|
| Primavera | Kiefernadelöl | 00028A27            | 34378              | 40       |
| Taoasis   | Kiefernadelöl | 1790-125357BAG90451 | 33829              | 40       |
| Primavera | Weihrauchöl   | 00446M26            | 34400              | 40       |
| Taoasis   | Weihrauchöl   | 3.26550             | 30843              | 40       |
| Taoasis   | Weihrauchöl   | 1509-122197         | 31820              | 60       |
| Taoasis   | Weihrauchöl   | 2124-2905           | 34277              | 40       |
| Taoasis   | Weißtannenöl  | 01A0B16-125623      | 33026              | 40       |
| Taoasis   | Kiefernadelöl | 1790-129074         | 33815 <sup>†</sup> | 10       |
| Taoasis   | Weißtannenöl  | 01A0B16-125623      | 33027              | 40       |

- 22 971 Spektren aus insgesamt 496 Chargen von 205 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- 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 |
|-----------------------|----------------|---------------|----------|
| Apoth.Bauer&Co/Noweda | Weihrauchöl    |               | 1        |
| Apoth.Bauer&Co/Noweda | Weihrauchöl    | 3175391505    | 1        |
| Apotheker Bauer       | Weihrauchöl    | 1234567       | 1        |
| Caelo                 | Fichtennadelöl | 10185604      | 1        |
| Caelo                 | Fichtennadelöl | 11324401      | 4        |
| Caelo                 | Fichtennadelöl | 13152001      | 2        |
| Primavera             | Fichtennadelöl | 1670814       | 1        |
| Taoasis GmbH          | Kiefernadelöl  | 2654-8453     | 1        |
| Taoasis GmbH          | Fichtennadelöl | 51093-10636   | 1        |
| Taoasis/Sanacorp      | Fichtennadelöl | 11647-2942    | 1        |
| Taoasis/Sanacorp      | Fichtennadelöl | 534474-111869 | 1        |
| Taoasis/Sanacorp      | Fichtennadelöl | 534474-113171 | 1        |
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 114780-6023   | 1        |
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 11647-1921    | 3        |
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 1769-124949   | 1        |
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 1769-124969   | 2        |
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 1769-127000   | 2        |
| Taoasis               | Kiefernadelöl  | 1940-5617     | 1        |
| Taoasis               | Kiefernadelöl  | 1940-6527     | 1        |
| Taoasis               | Weißtannenöl   | 212-120342    | 1        |
| Taoasis               | Weißtannenöl   | 2507-7785     | 1        |
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 2603-8127     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz       | Charge        | Spektren |
|-----------|----------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 2623-8447     | 1        |
| Taoasis   | Kiefernadelöl  | 2654-8453     | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 29828-107964  | 1        |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | 30447-125444  | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 442-113922    | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 51093-10636   | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 531766-109893 | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 534374-22869  | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 534474-111585 | 1        |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 549702-112299 | 1        |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | C100S-10426   | 2        |

- 12 995 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4420 Chargen von 148 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 630             | 0              | 24 715          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 401             | 149            | 22 971          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 26              | 16             | 12 995          |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9615 %) | 100,0000 % (> 99,0476 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9494 %) | 72,9091 % (> 72,3636 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9236 %) | 61,9048 % (> 54,7619 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31032     | 31032              | 0,00                      | 31,75                           |
| 31255     | 31255              | 0,00                      | 33,37                           |
| 31633     | 31633              | 0,00                      | 75,04                           |
| 31754     | 31754              | 0,00                      | 21,95                           |
| 31819     | 31819              | 0,00                      | 16,81                           |
| 32066     | 32066              | 0,00                      | 19,77                           |
| 33052     | 33052              | 0,00                      | 32,71                           |
| 33646     | 33646              | 0,00                      | 13,64                           |
| 33650     | 33650              | 0,00                      | 87,32                           |
| 33652     | 33652              | 0,00                      | 85,29                           |
| 33726     | 33726              | 0,00                      | 12,09                           |
| 33815     | 33815              | 0,00                      | 15,65                           |
| 34177     | 34177              | 0,00                      | 19,53                           |
| 34391     | 34391              | 0,00                      | 42,32                           |

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 | Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30960-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl; Blutorangenöl; Citrus sinensis oleum; Grapefruitöl Bio; Oleum citrus paradisi; Oleum citrus sinensis; Orangenöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe                      | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl | 8     | 12    | 34    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* 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 *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Citronenöl         | 16,92                  | –                              |
| Mandarinenöl, grün | 42,95                  | –                              |
| Limettenöl         | 57,47                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant        | Substanz         | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|------------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera        | Blutorangenöl    | 00413G25              | 33761     | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Blutorangenöl    | 494J09                | 33759     | 40       | entfällt   |
| Apotheker Bau... | Grapefruitöl Bio | 7.99615.16.02         | 31853     | 60       | entfällt   |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 31564-119383          | 31634     | 120      | entfällt   |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 38755-122181          | 31781     | 60       | entfällt   |
| Primavera        | Orangenöl        | 00112K25              | 33805     | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Orangenöl        | 121109-110685BAG90451 | 30960     | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Orangenöl        | 33732-12088           | 31679     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.



- 460 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 24885 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 471 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant             | Substanz         | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------------------|------------------|----------------------|-----------|----------|
| Primavera             | Blutorangenöl    | 00318C26             | 34175     | 40       |
| Primavera             | Blutorangenöl    | 00111H26             | 34296     | 31       |
| Primavera             | Blutorangenöl    | 00013A27             | 34376     | 40       |
| Apotheker Bauer & Cie | Grapefruitöl Bio | 7.68413.17.012018-03 | 33019     | 40       |
| Primavera             | Grapefruitöl Bio | 00553M26             | 34385     | 40       |
| Taoasis               | Grapefruitöl Bio | 44040A-124468        | 32979     | 40       |
| Primavera             | Orangenöl        | 00149A29             | 33956     | 40       |
| Primavera             | Orangenöl        | 00058G26             | 34180     | 40       |
| Primavera             | Orangenöl        | 00729L26             | 34392     | 40       |
| Taoasis               | Orangenöl        | 43829C-124974        | 32790     | 40       |
| Taoasis               | Orangenöl        | 44583A-126780        | 32902     | 40       |
| Taoasis               | Orangenöl        | 011855A-1538         | 34105     | 40       |

- 23050 Spektren aus insgesamt 497 Chargen von 206 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 35 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl*.

- 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 |
|------------------|------------------|-----------------|----------|
| BerglandSanacorp | Orangenöl        | K602772         | 1        |
| Bombastus        | Orangenöl        | 298756          | 1        |
| Bombastus        | Orangenöl        | 302428          | 1        |
| Caelo            | Orangenöl        | 19113809        | 1        |
| Taoasis/Gehe     | Orangenöl        | 497J09          | 1        |
| Taoasis/Taoasis  | Grapefruitöl Bio | 40238-123217    | 1        |
| Taoasis/Taoasis  | Orangenöl        | 44583A-127488   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 11855A-3824     | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 122650-123643   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 140129-116983   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 140129-118141   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 140129-118420   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 140129-118790   | 1        |
| Taoasis          | Blutorangenöl    | 1AR18M-3519     | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 31564-120540    | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 40038-123110    | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 42861A-121691   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 42861A-122532   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 43829C-124155   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 43829C-125351   | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 44040A-124467   | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 44040A-124468   | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 44040A-127409   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 44583A-128241   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 45441A-1035     | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 45451A-1178     | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 45451A-128935   | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 46701-128853    | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 47037-1144      | 2        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 47037-1602      | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 47037-958       | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 48566-1955      | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 6193            | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | AR18-12022-6352 | 1        |

- 13 002 Spektren von 1004 *Apo-Ident*-Kunden aus 4416 Chargen von 149 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 460             | 0              | 24 885          |
| Typ B | 0              | 471             | 0              | 23 050          |
| Typ C | 0              | 35              | 0              | 13 002          |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9615 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9494 %) | 100,0000 % (> 98,7261 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9239 %) | 100,0000 % (> 82,8571 %) |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30960     | 30960              | 0,00                      | 43,02                           |
| 31634     | 31634              | 0,00                      | 41,19                           |
| 31679     | 31679              | 0,00                      | 45,00                           |
| 31781     | 31781              | 0,00                      | 45,79                           |
| 31853     | 31853              | 0,00                      | 35,89                           |
| 33759     | 33759              | 0,00                      | 43,52                           |
| 33761     | 33761              | 0,00                      | 42,90                           |
| 33805     | 33805              | 0,00                      | 43,95                           |

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 | <b>Himbeer-Aroma</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30562-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Himbeer-Aroma

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

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

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Himbeer-Aroma           | 4     | 4     | 76    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* 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 *Himbeer-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Erdbeer-Aroma | 52,43                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12246612    | 31171     | 40       | 1402588    |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 14115902    | 31396     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 16126605    | 33222     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 21002129009 | 36049     | 40       | 20210702   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12054307 | 30611     | 40       |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 15438503 | 33054     | 40       |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 172581   | 33697     | 40       |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 192776   | 34746     | 40       |

- 23 361 Spektren aus insgesamt 505 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 340 Spektren von 181 *Apo-Ident*-Kunden aus 80 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 76 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Spektren |
|-----------|---------------|----------|----------|
| Anzag06.  | Himbeer-Aroma | 14376109 | 1        |
| Bombastus | Himbeer-Aroma | 12246608 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 11303813 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12054302 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12054310 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12054311 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12246604 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12246608 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12246612 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12246616 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 12246617      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 13255502      | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 13255507      | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 13255510      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 13255514      | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 14115902      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 14115909      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 14115912      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 14115913      | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 14376103      | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 14376109      | 4               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 14376115      | 5               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 15219102      | 3               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 1521911       | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 15219111      | 4               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 15438501      | 11              |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 15438503      | 8               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 16126602      | 3               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 16126605      | 7               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 16126606      | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 16126609      | 6               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 16126611      | 3               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 171872002     | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17187201      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17187202      | 4               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17187205      | 8               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17187209      | 6               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17187212      | 11              |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17187213      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17258101      | 7               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17258102      | 5               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17258103      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17258106      | 10              |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 17258107      | 3               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 18074302      | 9               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 18074305      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 18074307      | 14              |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 180743307     | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 18249905      | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 18249907      | 3               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 18249910      | 3               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 18249911      | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 18249912      | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 191600002     | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 19160001      | 5               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 19160002      | 17              |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 19160006      | 6               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 192776        | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 192776001     | 2               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 192776002     | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 192776006     | 10              |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 192776007     | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 192776008     | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 192776010     | 4               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 20002006002   | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 20002006003   | 11              |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 20002006006   | 4               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 210000063011  | 1               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 21000063004   | 7               |
| Caelo            | Himbeer-Aroma   | 21000063008   | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz      | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------|-------------|----------|
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 2100063011  | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 21002129001 | 2        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 21002129006 | 2        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 21002129009 | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 21002129011 | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 2102129006  | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 217258101   | 1        |
| Caecolo                    | Himbeer-Aroma | 14376103    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Himbeer-Aroma | 192776006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Himbeer-Aroma | 18249907    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH /G... | Himbeer-Aroma | 192776006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD  | Himbeer-Aroma | 19160002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ G... | Himbeer-Aroma | 20002006006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ G... | Himbeer-Aroma | 18249902    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa... | Himbeer-Aroma | 19160001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa... | Himbeer-Aroma | 192776010   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 18074307    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 18249905    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 18249907    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 18249910    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 18249911    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 18249912    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 19160001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 19160002    | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 19160006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 19160008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 192776001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 192776006   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 20002006002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 20002006003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 21000063004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 21000063008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 21002129006 | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden/... | Himbeer-Aroma | 19160006    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden     | Himbeer-Aroma | 19160002    | 1        |
| Caesar/Noweda              | Himbeer-Aroma | 212m-07020  | 1        |
| Fagron                     | Himbeer-Aroma | 18074307    | 1        |
| Fiebig                     | Himbeer-Aroma | 17258106    | 1        |
| Fiebig                     | Himbeer-Aroma | 192776006   | 1        |
| Gehe                       | Himbeer-Aroma | 19160002    | 1        |
| Gehe                       | Himbeer-Aroma | 20002006003 | 1        |
| Gehe                       | Himbeer-Aroma | 21000063008 | 1        |
| Gehe                       | Himbeer-Aroma | 21002129009 | 1        |
| Henry Lamotte/AHD          | Himbeer-Aroma | 17538106    | 1        |
| Intern Drogen/Phoenix      | Himbeer-Aroma | 15438501    | 1        |
| INTERN-DROGEN              | Himbeer-Aroma | 21002129006 | 1        |
| Kehr                       | Himbeer-Aroma | 16126609    | 1        |
| Kehr                       | Himbeer-Aroma | 17187209    | 1        |
| Noweda/ Caesar&Lorenz G... | Himbeer-Aroma | 192776001   | 1        |
| Noweda                     | Himbeer-Aroma | 14115909    | 1        |
| Noweda                     | Himbeer-Aroma | 17258101    | 1        |
| Noweda                     | Himbeer-Aroma | 18249905    | 1        |
| Noweda                     | Himbeer-Aroma | 20002006003 | 1        |
| Phoenix                    | Himbeer-Aroma | 17258106    | 1        |
| Phoenix                    | Himbeer-Aroma | 18249910    | 1        |
| Phönix Gotha               | Himbeer-Aroma | 12246612    | 1        |
| Phönix                     | Himbeer-Aroma | 15438506    | 1        |
| Phönix                     | Himbeer-Aroma | 18249905    | 1        |
| Rondell Apotheke           | Himbeer-Aroma | 15438501    | 1        |
| Sanacorp                   | Himbeer-Aroma | 19160002    | 1        |

- 12 697 Spektren von 984 *Apo-Ident*-Kunden aus 4370 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Himbeer-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 23 361          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 339             | 1              | 12 697          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9224 %) | 99,7059 % (> 98,8235 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31171     | 31171              | 0,00                      | 65,02                           |
| 31396     | 31396              | 0,00                      | 69,26                           |
| 33222     | 33222              | 0,00                      | 75,58                           |
| 36049     | 31171              | 11,88                     | 52,43                           |

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 | <b>Hydrophile Fertigprodukte</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30634-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Hydrophile Fertigprodukte; Abitima<sup>®</sup> clinic Gesichtscreme; Abitima<sup>®</sup> clinic Körpercreme; ALLERGIKA<sup>®</sup> – Gesichtscreme MED; Asche Basis<sup>®</sup> Creme; Asche Basis<sup>®</sup> Lotio; Basiscreme Taoasis; Bio Basis Creme NaTrue; Dermatest Basis Salbe; Dermatop<sup>®</sup> Basiscreme; DMS<sup>®</sup>-Basiscreme Classic; DMS<sup>®</sup>-Basiscreme High Classic; DMS<sup>®</sup>-Basiscreme High Classic Plus; Eucerinum O/W-Grundlage; Eucerinum W/O-Grundlage; Excipial<sup>®</sup> Hydrocreme; Excipial<sup>®</sup> Lipocreme; Excipial<sup>®</sup> U Lipolotio; Excipial<sup>®</sup> U10 Lipolotio; Fabitop<sup>®</sup> Basis Creme; Hans Karrer Lipocreme MikroSilber; Hans Karrer Lipolotion MikroSilber; Linola<sup>®</sup> Hautmilch; Lipoderm<sup>®</sup> Lotion; Neribas<sup>®</sup> Creme; Neuroderm<sup>®</sup> Pflege Lotio; Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Fertigprodukte* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Hydrophile Fertigprodukte | 81    | 46    | 1172  |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Fertigprodukte* 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 *Hydrophile Fertigprodukte* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F      | 12,41                  | –                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                            | 13,06                  | –                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo           | 15,68                  | –                              |
| Dexeryl <sup>®</sup>                              | 15,83                  | –                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Augenlidcreme MED        | 16,58                  | –                              |
| La Roche-Posay Toleriane                          | 19,10                  | –                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Nachtkerzenöl Creme 20%  | 24,95                  | –                              |
| Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme                  | 28,12                  | –                              |
| Dermifant <sup>®</sup> Kindercreme                | 32,96                  | –                              |
| Nourivan <sup>™</sup> Antiox                      | 41,13                  | –                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe                  | 45,84                  | –                              |
| Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezepturgrundlage | 69,69                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Fertigprodukte* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Fertigprodukte* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                        | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 46820  | 30845     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 161464 | 33793     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 170180 | 34360     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 110712 | 31058     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 051112 | 31061     | 40       | entfällt   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                         | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|----------------------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Actavis          | Abitima <sup>®</sup> clinic ...  | 070915      | 32997     | 40       | entfällt   |
| Actavis          | Abitima <sup>®</sup> clinic ...  | 331017      | 33969     | 40       | entfällt   |
| Allergika        | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Ges...  | 2104020     | 35502     | 40       | entfällt   |
| Allergika        | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Ges...  | 2102013     | 35504     | 40       | entfällt   |
| Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 03117A      | 30713     | 40       | entfällt   |
| Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 22197A      | 30775     | 40       | entfällt   |
| Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 24220A      | 31085     | 40       | entfällt   |
| Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 21042A      | 30828     | 40       | entfällt   |
| Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 24049A      | 31068     | 40       | entfällt   |
| Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 64082A      | 33737     | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Basiscreme Taoasis               | 121205-2276 | 31041     | 100      | entfällt   |
| Taoasis          | Basiscreme Taoasis               | 130124-3021 | 31115     | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Basiscreme Taoasis               | 141222-4350 | 31578     | 60       | entfällt   |
| P&M Cosmetics    | Dermatest Basis ...              | 251115      | 31627     | 60       | entfällt   |
| P&M Cosmetics    | Dermatest Basis ...              | 180317      | 31950     | 60       | entfällt   |
| P&M Cosmetics    | Dermatest Basis ...              | 121217      | 33039     | 40       | entfällt   |
| P&M Cosmetics    | Dermatest Basis ...              | 040622      | 35149     | 40       | entfällt   |
| Sanofi aventis   | Dermatop <sup>®</sup> Basisc...  | 3F031A      | 31234     | 40       | entfällt   |
| Sanofi aventis   | Dermatop <sup>®</sup> Basisc...  | 5F056A      | 32177     | 40       | entfällt   |
| Sanofi aventis   | Dermatop <sup>®</sup> Basisc...  | 1F107A      | 36037     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L026G13     | 31307     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L034H15     | 31869     | 60       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L003H16     | 32916     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L009K17     | 33968     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L010K13     | 31236     | 70       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L032A14     | 31308     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L041K15     | 31870     | 60       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L014L13     | 31309     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L003L15     | 32178     | 40       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum O/W-Gr...              | 41830108WA  | 31539     | 60       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum O/W-Gr...              | 64030208WA  | 33213     | 40       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum W/O-Gr...              | 31230108WA  | 30993     | 40       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum W/O-Gr...              | 53430208WA  | 32767     | 40       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum W/O-Gr...              | 83730208WA  | 34359     | 40       | entfällt   |
| Galderma Labo... | Excipial <sup>®</sup> Hydroc...  | 0767004     | 35583     | 50       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Hydroc...  | I013        | 30725     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Hydroc...  | N013        | 31089     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Hydroc...  | T052        | 33208     | 40       | entfällt   |
| Galderma Labo... | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | V051        | 33636     | 40       | entfällt   |
| Galderma Labo... | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | 1769001     | 35585     | 50       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | I011        | 30726     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | N017        | 31088     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | R011        | 31520     | 60       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | T081        | 33207     | 40       | entfällt   |
| Bios Medical ... | Excipial <sup>®</sup> U Lipo...  | 334288      | 35586     | 50       | entfällt   |
| Galderma Labo... | Excipial <sup>®</sup> U Lipo...  | T122        | 33270     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U Lipo...  | M042        | 30732     | 60       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U Lipo...  | N031        | 31067     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U Lipo...  | N085        | 31280     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U10 Li...  | M021        | 30733     | 60       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U10 Li...  | N025        | 31066     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U10 Li...  | N047        | 31281     | 40       | entfällt   |
| Fontapharm       | Fabitop <sup>®</sup> Basis C...  | 6RWW2       | 31082     | 40       | entfällt   |
| Fontapharm       | Fabitop <sup>®</sup> Basis C...  | GWWL3       | 31576     | 60       | entfällt   |
| Fontapharm       | Fabitop <sup>®</sup> Basis C...  | GLWD5       | 33221     | 40       | entfällt   |
| Fontapharm       | Fabitop <sup>®</sup> Basis C...  | 052002      | 35813     | 50       | 20200508   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 15003       | 33194     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 15005       | 33195     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 18002       | 34117     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 21002       | 35573     | 50       | entfällt   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                        | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|---------------------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...             | 15003     | 31730     | 60       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...             | 15008     | 31873     | 60       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...             | 18005     | 34119     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Hautmilch   | 433240    | 31511     | 60       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Hautmilch   | 511750    | 31874     | 60       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Hautmilch   | 707930    | 34043     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion    | K057      | 30635     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion    | M065      | 31072     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion    | R023      | 31535     | 60       | entfällt   |
| Intendis         | Neribas <sup>®</sup> Creme      | 21076A    | 30634     | 40       | entfällt   |
| Intendis         | Neribas <sup>®</sup> Creme      | 21076A    | 31050     | 40       | entfällt   |
| Intendis         | Neribas <sup>®</sup> Creme      | 21076A    | 31095     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S041204.1 | 31070     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S031505.1 | 31772     | 60       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S071706.1 | 34044     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S041214.1 | 30722     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S021307.1 | 31102     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S101428.1 | 31761     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 3800 Spektren von 83 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Fertigprodukte*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 80 verschiedenen Chargen.
- 21 545 Spektren aus insgesamt 446 Chargen von 132 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 2500 Spektren von 62 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Fertigprodukte*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 44 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.



| Lieferant                  | Substanz                                     | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------------------|-------------|-----------|----------|
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme    | 158584      | 32179     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme      | 072013      | 30736     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme      | 040116      | 32999     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme      | 150818      | 34363     | 40       |
| Allergika                  | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Gesichtscreme MED   | 2102020     | 35503     | 40       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme               | 63351A      | 32928     | 40       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme               | 63354A      | 33435     | 40       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme               | 11002A      | 35536     | 60       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio               | 53075A      | 32715     | 40       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio               | 94106A      | 35470     | 40       |
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis                           | 161124-6322 | 32944     | 40       |
| P&M Cosmetics              | Dermatest Basis Salbe                        | 120911      | 30737     | 40       |
| P&M Cosmetics              | Dermatest Basis Salbe                        | 070615      | 31053     | 20       |
| P&M Cosmetics              | Dermatest Basis Salbe                        | 231115      | 31288     | 40       |
| P&M Cosmetics              | Dermatest Basis Salbe                        | 260820      | 34032     | 40       |
| Sanofi aventis             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme             | 5F057A      | 32717     | 40       |
| Sanofi aventis             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme             | 7F069A      | 33966     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L003E16     | 32788     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L037K16     | 33433     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L018D16     | 32827     | 40       |
| Beiersdorf                 | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 94830308WA  | 35474     | 40       |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 72630108WA  | 33629     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme             | 50235       | 33982     | 40       |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | V011        | 33298     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | T122        | 33204     | 40       |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio          | 339855      | 35587     | 50       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio          | T072        | 33205     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio          | 50393       | 33980     | 40       |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme             | GRWW1       | 30835     | 40       |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme             | GLWD4       | 33869     | 40       |
| Hans Karrer GmbH           | Hans Karrer Lipocreme MikroS...              | 17001       | 33196     | 40       |
| Hans Karrer GmbH           | Hans Karrer Lipocreme MikroS...              | 16002       | 33197     | 40       |
| Hans Karrer GmbH           | Hans Karrer Lipolotion Mikro...              | 16005       | 32753     | 40       |
| Hans Karrer GmbH           | Hans Karrer Lipolotion Mikro...              | 18004       | 34118     | 40       |
| Hans Karrer GmbH           | Hans Karrer Lipolotion Mikro...              | 21008       | 35572     | 50       |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Hautmilch                | 606430      | 32765     | 40       |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Hautmilch                | 609202      | 33258     | 40       |
| Spirig Pharma              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion                 | V012        | 33248     | 40       |
| Spirig Pharma              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion                 | V042        | 33985     | 40       |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY01FX3     | 33289     | 40       |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY01X64     | 33951     | 40       |
| Karo Pharma GmbH           | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04EYL     | 35478     | 40       |
| Infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflege Lotio          | S111514.1   | 32740     | 40       |
| Infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflege Lotio          | S081610.1   | 33286     | 40       |
| Infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme           | S051612.1   | 32905     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme    | 158584      | 32723     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme    | 158584      | 32998     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme      | 040116      | 33791     | 40       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio               | 53075A      | 32926     | 40       |
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis                           | 161124-6322 | 32945     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L003E16     | 32826     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L003H16     | 32789     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L037K16     | 33434     | 40       |
| Beiersdorf                 | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 64030208WA  | 33212     | 40       |
| Beiersdorf                 | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 64030208WA  | 33850     | 40       |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 72630108WA  | 33922     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme             | I013        | 30836     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme             | N013        | 31277     | 40       |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme              | V051        | 33637     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme              | N017        | 31276     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                           | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|----------------------------|------------------------------------|-----------|-----------|----------|
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio  | T122      | 33269     | 40       |
| Infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme | S051612.1 | 32906     | 40       |

- 21021 Spektren aus insgesamt 458 Chargen von 184 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3722 Spektren von 454 *Apo-Ident*-Kunden aus 1206 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Fertigprodukte*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1081 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz                                  | Charge       | Spektren |
|--------------------------|-------------------------------------------|--------------|----------|
|                          | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY02H20      | 1        |
| /Sanacorp                | Basiscreme Taoasis                        | 180718-7100  | 4        |
| A.H.D.                   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 260515       | 2        |
| Abitima / Gehe           | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 251118       | 1        |
| Abitima                  | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 52015/051112 | 1        |
| Actavis / Anzag          | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148024       | 1        |
| Actavis / Anzag          | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148503       | 1        |
| Actavis / Anzag          | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 150237       | 1        |
| Actavis / Gehe           | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110712       | 1        |
| Actavis / Gehe           | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 161904       | 3        |
| Actavis / Noweda         | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 142371       | 1        |
| Actavis Deutschland GmbH | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 121115       | 1        |
| Actavis Deutschland GmbH | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 31015        | 1        |
| Actavis Deutschland GmbH | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 350313       | 2        |
| Actavis Group PTC        | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 260515       | 1        |
| actavis group            | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 161468       | 1        |
| Actavis/ Gehe            | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 60513        | 1        |
| Actavis/ Phönix          | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 100517       | 2        |
| Actavis/                 | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 21015        | 1        |
| actavis/ebert            | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110712       | 1        |
| actavis/Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110712       | 2        |
| actavis/Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 112015       | 1        |
| Actavis/GEHE             | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148051       | 1        |
| Actavis/Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148495       | 1        |
| Actavis/Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 51112        | 1        |
| actavis/Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 60513        | 1        |
| Actavis/Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 81013        | 1        |
| Actavis/Noweda           | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 161423       | 1        |
| Actavis/Noweda           | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 21015        | 1        |
| Actavis/Phönix           | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 159274       | 2        |
| actavis/Phönix           | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 164225       | 1        |
| Actavis/Phönix           | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 164225       | 1        |
| Actavis/Sanacorp         | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110712       | 1        |
| Actavis/Sanacorp         | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 241118       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                  | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------------|-------------|----------|
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 10915       | 4        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110517      | 1        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 131115      | 1        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 140113      | 1        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148495      | 1        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148496      | 2        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 150202      | 1        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 150203      | 2        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 160670      | 1        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 20912       | 2        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 20912       | 1        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 31015       | 2        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 31114       | 2        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 32018       | 1        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 60513       | 2        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 70513       | 1        |
| Aenov Groupe               | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 40000200790 | 1        |
| Aenova / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 62343A      | 1        |
| Aenova                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 93102A      | 1        |
| AHD/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 11001A      | 1        |
| AHD/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 11002A      | 1        |
| AHD/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 2457A       | 1        |
| AHD/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92436A      | 1        |
| AHD/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 93444A      | 1        |
| AHD                        | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | R011        | 1        |
| AHD                        | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY02804     | 1        |
| AHD                        | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY02H20     | 1        |
| AHD                        | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY02L84     | 1        |
| AHD                        | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY02TTH     | 1        |
| AHD                        | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY0431J     | 1        |
| AHD                        | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY0431K     | 1        |
| All.Heal./Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 24218A      | 1        |
| Alliance Healthcare        | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme        |             | 2        |
| Alliance Healthcare        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 33237A      | 1        |
| Alliance Healthcare        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 33240A      | 1        |
| Alliance Healthcare        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 63981A      | 1        |
| Alliance Healthcare        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 73087A      | 1        |
| Alliance Healthcare        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 73089A      | 1        |
| Alliance Healthcare        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 82094A      | 2        |
| Alliance Healthcare        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 91098A      | 3        |
| Alliance Healthcare        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 91099A      | 1        |
| Alliance Healthcare        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 92100A      | 3        |
| Alliance Healthcare        | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | M045        | 1        |
| Alliance/Beiersdorf        | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930208    | 2        |
| Alliance/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 169853      | 1        |
| Alliance/Spirig            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | N043        | 1        |
| Allianz Healthcare         | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 64030108wa  | 1        |
| Anzag/ Chiesi GmbH         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 42272A      | 1        |
| Anzag/ Chiesi GmbH         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 42273A      | 1        |
| Anzag/ Chiesi              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 42269A      | 1        |
| Anzag/ Chiesi              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | LOTR012     | 2        |
| Anzag                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 23204A      | 1        |
| APL Swift / Phoenix        | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 171873      | 1        |
| APL swift Service/AHD      | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 251118      | 1        |
| APL swift Service/Sanac... | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 90118       | 1        |
| APL Swift Service          | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 130319      | 2        |
| APL Swift Services (Mal... | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 130319      | 1        |
| APL Swift Services         | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 131118      | 1        |
| APL Swift/ Phö             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 131118      | 1        |
| APL Swift/Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 174418      | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                  | Charge       | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------------|--------------|----------|
| APL Swift/Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 20101761     | 1        |
| apomix                     | Dermatest Basis Salbe                     | 280821       | 1        |
| apomix                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92433A       | 1        |
| Artesan                    | Fabitor <sup>®</sup> Basis Creme          | GLWD4        | 1        |
| Artesan                    | Fabitor <sup>®</sup> Basis Creme          | GLWW5        | 1        |
| Asche Chiesi/Alliance      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 71374A       | 1        |
| Asche Chiesi/Alliance      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 73087A       | 1        |
| Astellas Pharma            | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 190213       | 1        |
| Audor Pharma               | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | V072         | 1        |
| Baiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 24830208WA   | 1        |
| Baiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 41839108WA   | 1        |
| Baiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 43430208WA   | 1        |
| Balkanpharma               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 90118        | 2        |
| Bayer/ Sanacorp            | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY002L6      | 1        |
| BDF / Gehe                 | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA   | 1        |
| BDF / Noweda               | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 43430208WA   | 1        |
| BDF / Sanacorp             | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 21430108WA   | 1        |
| BDF                        | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 31230108WA   | 1        |
| BDF                        | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 41830108WA   | 1        |
| Beiersdor                  | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 541830108WA  | 1        |
| Beiersdorf / Alliance h... | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 72630108WA   | 1        |
| Beiersdorf / Alliance h... | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA   | 1        |
| Beiersdorf / Alliance h... | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 949301018    | 1        |
| Beiersdorf / Alliance h... | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930308     | 1        |
| Beiersdorf / Fiebig        | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 72630108WA   | 1        |
| Beiersdorf / Gehe          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA   | 1        |
| Beiersdorf / Noweda        | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA   | 1        |
| Beiersdorf / Noweda        | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 84030208WA   | 1        |
| Beiersdorf / Noweda        | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 94830108WA   | 1        |
| Beiersdorf / Noweda        | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930308     | 1        |
| Beiersdorf / Phoenix       | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 80330108WA   | 1        |
| Beiersdorf / Phönix        | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 53430208WA   | 1        |
| Beiersdorf / Sanacorp      | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930208     | 1        |
| Beiersdorf /AHC            | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA   | 1        |
| Beiersdorf /Sanacorp       | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA   | 1        |
| Beiersdorf AG / Allianc... | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 64030208WA   | 1        |
| Beiersdorf AG / Gehe       | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA   | 2        |
| Beiersdorf AG / Gehe       | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730308WA   | 1        |
| Beiersdorf AG/ Alliance... | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 80230108WA   | 1        |
| Beiersdorf AG/Kehr         | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 84030108WA   | 2        |
| Beiersdorf AG/Noweda       | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 31230108WA   | 1        |
| Beiersdorf AG/Noweda       | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 53430208WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 2483030308WA | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 24830308WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 32930208WA   | 3        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 34930308WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 3730208WA    | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 41830108WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 51630108WA   | 7        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 53630108WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 64030108WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 64030208WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 72630108WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 80230108WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 80330108WA   | 6        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 84030208WA   | 2        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 94830108WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930108     | 1        |
| Beiersdorf Geilenkirchen   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930308     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                | Charge      | Spektren |
|------------------------------|-------------------------|-------------|----------|
| Beiersdorf Manufacturin. ... | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730208WA  | 1        |
| Beiersdorf Manufacturin. ... | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930208    | 1        |
| Beiersdorf/ Gehe             | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 1        |
| Beiersdorf/ Noweda           | Eucerinum O/W-Grundlage | 94830108WA  | 1        |
| beiersdorf/ noweda           | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930108    | 1        |
| beiersdorf/ noweda           | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930208    | 2        |
| Beiersdorf/ Noweda           | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930208    | 1        |
| Beiersdorf/ Phoenix          | Eucerinum W/O-Grundlage | 64030108WA  | 1        |
| Beiersdorf/ Phoenix          | Eucerinum O/W-Grundlage | 80230108WA  | 1        |
| Beiersdorf/ Phoenix          | Eucerinum O/W-Grundlage | 84030208WA  | 1        |
| Beiersdorf/ Sanacorp         | Eucerinum W/O-Grundlage | 418301087WA | 1        |
| Beiersdorf/ Sanacorp         | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930308    | 1        |
| Beiersdorf/ Vedono           | Eucerinum W/O-Grundlage | 34930308WA  | 1        |
| Beiersdorf/AEP               | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930208    | 1        |
| Beiersdorf/AHD               | Eucerinum O/W-Grundlage | 51630108WA  | 1        |
| Beiersdorf/AHD               | Eucerinum O/W-Grundlage | 64030208WA  | 1        |
| Beiersdorf/AHD               | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730208WA  | 1        |
| Beiersdorf/Alliance Hea. ... | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Alliance          | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Alliance          | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930108    | 1        |
| Beiersdorf/Anzag             | Eucerinum W/O-Grundlage | 31230108WA  | 1        |
| Beiersdorf/E&J               | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum O/W-Grundlage | 31930108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum W/O-Grundlage | 43430208WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum W/O-Grundlage | 64030108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum O/W-Grundlage | 80230108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730208WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730308WA  | 2        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum O/W-Grundlage | 84030208WA  | 6        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum O/W-Grundlage | 94830108WA  | 2        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum O/W-Grundlage | 94830308WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930208    | 1        |
| Beiersdorf/Geibo             | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930108    | 1        |
| Beiersdorf/Geilenkirchen     | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930208    | 1        |
| Beiersdorf/Jenne             | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930108    | 1        |
| Beiersdorf/Kehr              | Eucerinum O/W-Grundlage | 53430208WA  | 3        |
| Beiersdorf/Kehr              | Eucerinum O/W-Grundlage | 61130108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Kehr              | Eucerinum W/O-Grundlage | 64030108WA  | 1        |
| Beiersdorf/kehr              | Eucerinum O/W-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Kehr              | Eucerinum O/W-Grundlage | 84030108WA  | 3        |
| Beiersdorf/Kehr              | Eucerinum O/W-Grundlage | 94830108WA  | 4        |
| Beiersdorf/Kehr              | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930108    | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 34930308WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 41830108Wa  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 41830108WA  | 2        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108wa  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108WA  | 6        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 53430208WA  | 7        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 53430288WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 64030108WA  | 2        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 726300108WA | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108VVA | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 2        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730208WA  | 2        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730308WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum O/W-Grundlage | 84030108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930108    | 2        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 94930208    | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz                                  | Charge      | Spektren |
|---------------------|-------------------------------------------|-------------|----------|
| Beiersdorf/Phoenix  | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 34930308WA  | 1        |
| Beiersdorf/Phoenix  | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 51630108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Phoenix  | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730206WA  | 2        |
| Beiersdorf/Phoenix  | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94920208    | 1        |
| Beiersdorf/Phoenix  | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930108    | 1        |
| Beiersdorf/Phoenix  | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Phönix   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 53430208WA  | 1        |
| Beiersdorf/Phönix   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 80330108WA  | 2        |
| Beiersdorf/Phönix   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA  | 2        |
| Beiersdorf/Phönix   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930208    | 1        |
| Beiersdorf/Sanacorp | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 31230108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Sanacorp | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA  | 2        |
| Beiersdorf/Sanacorp | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 84030208WA  | 1        |
| Beiersdorf/Sanacorp | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930108    | 1        |
| Beiersdorf/Sanacorp | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930208    | 1        |
| Beiersdorf/VDL      | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 64030208WA  | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 21430108WA  | 2        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 24072015A   | 1        |
| beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 24830208WA  | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 24830208WA  | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 24830308WA  | 1        |
| beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 31230108WA  | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 31230108wa  | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 31230108WA  | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 319030108WA | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 32930208WA  | 5        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 34930308WA  | 6        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 41830108WA  | 3        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 438679      | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 51630108WA  | 11       |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 516301328wa | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 53430208WA  | 5        |
| Beiersdorf          | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 61130108WA  | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 64030108WA  | 3        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 72630108WA  | 8        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 80330108WA  | 3        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 80339108WA  | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA  | 7        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730308WA  | 2        |
| Beiersdorf          | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 8373038WA   | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 84030108WA  | 1        |
| beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930108    | 1        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930108    | 2        |
| Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930208    | 7        |
| BeiersdorfPhoenix   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 31230108WA  | 1        |
| Beiersdrof/Phönix   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930208    | 1        |
| Bionorica ethics    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | V108        | 1        |
| Bombastus           | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme        |             | 1        |
| Bombastus           | Basiscreme Taoasis                        | 180307      | 1        |
| Bombastus           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 290144      | 1        |
| Bombastus           | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 74091A      | 1        |
| Bombastus           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 81401A      | 1        |
| Caelo               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme        |             | 6        |
| Caelo               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 100517      | 1        |
| Caelo               | Dermatest Basis Salbe                     | 121217      | 1        |
| Caelo               | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 13730308WA  | 1        |
| Caelo               | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 146735      | 1        |
| Caelo               | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 149666      | 2        |
| Caelo               | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 161468      | 2        |
| Caelo               | Basiscreme Taoasis                        | 170110-6322 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                                   | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------------------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtsscreme | 170180      | 1        |
| Caelo     | Basiscreme Taoasis                         | 171127-7290 | 1        |
| Caelo     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio          | 173048      | 2        |
| Caelo     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio          | 18023004    | 2        |
| Caelo     | Basiscreme Taoasis                         | 180924-8114 | 1        |
| Caelo     | Basiscreme Taoasis                         | 20001006001 | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 20170829Ma4 | 1        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 21430108WA  | 1        |
| Caelo     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio          | 305489      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 31226A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 31227A      | 1        |
| Caelo     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio          | 318628      | 1        |
| Caelo     | Eucerinum O/W-Grundlage                    | 31930108WA  | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio             | 32054A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio             | 33055A      | 3        |
| Caelo     | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme    | 40116       | 1        |
| Caelo     | Dermatest Basis Salbe                      | 40622       | 4        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 41265B      | 1        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 41830108WA  | 3        |
| Caelo     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio          | 50569       | 1        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 51630108    | 1        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 51630108wa  | 1        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 51630108WA  | 2        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 52306A      | 3        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 52322A      | 3        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 52323a      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio             | 53072A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio             | 53073A      | 3        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio             | 53075A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 53329A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 53330A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 53331A      | 1        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 53430208WA  | 4        |
| Caelo     | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme         | 6051801     | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 61335A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 61337A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 61338A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 61340A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 61341A      | 2        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio             | 63078A      | 1        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 64030108WA  | 2        |
| Caelo     | Eucerinum O/W-Grundlage                    | 64030208WA  | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio             | 64082a      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio             | 64082A      | 3        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 64359A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 64363A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 64364A      | 2        |
| Caelo     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme            | 7121        | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 71367A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 71372A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 72380A      | 2        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 72630108Wa  | 1        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 72630108WA  | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio             | 73089A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 73386A      | 2        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 74391A      | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 74398A      | 1        |
| Caelo     | Eucerinum W/O-Grundlage                    | 80330108WA  | 1        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 81402A      | 3        |
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme             | 82409A      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                  | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------------|-------------|----------|
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 83411A      | 4        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 83413A      | 1        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 83416A      | 1        |
| Caelo                      | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme          | 8F074A      | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | 9031        | 1        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 91426A      | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | 9769004     | 1        |
| Caelo                      | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme          | glwd2       | 1        |
| Caelo                      | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme          | GWWL1       | 1        |
| Caelo                      | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme          | GWWL3       | 1        |
| Caelo                      | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic | L010J15     | 1        |
| Caelo                      | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic | L047117     | 4        |
| Caelo                      | Hans Karrer Lipocreme MikroS...           | L0T17001    | 1        |
| Caelo                      | Hans Karrer Lipolotion Mikro...           | L0T20001    | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | L0T50782    | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | L0TS081     | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | L0TS023     | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | LotV137     | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | LoTV143     | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | R045        | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | R167        | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | R186        | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | S073        | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | S203        | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | S206        | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | V031        | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | V051        | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | V071        | 2        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | V101        | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | V112        | 3        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | V143        | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | yy01k94     | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | yy01kk7     | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY01X64     | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | yy0203H     | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY0203H     | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | yy02805     | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | yyo18ff     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 19065102    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 20003818001 | 1        |
| Caleo/Alliance             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 50791       | 1        |
| Chi                        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 73088A      | 1        |
| Chiese / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 74392A      | 1        |
| Chiese / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 93446A      | 1        |
| Chiese/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 72385A      | 1        |
| Chiese/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 82408A      | 1        |
| Chiese                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 1449A       | 1        |
| Chiese                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 24221A      | 1        |
| Chiese                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 41060A      | 1        |
| Chiese                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 41259A      | 1        |
| Chiesi / Alliance Healt... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 82410A      | 1        |
| Chiesi / Anzag             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 73386A      | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Neribas <sup>®</sup> Creme                | 32097A      | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 33244A      | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 34252A      | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 41265A      | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 42273A      | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 43281A      | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 51292A      | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 52314A      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|--------|----------|
| Chiesi / Gh Jenne          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93447A | 1        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12004A | 1        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4003A  | 1        |
| Chiesi / Noweda / 07.08... | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 84095A | 1        |
| Chiesi / Noweda / 09.04... | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82093A | 1        |
| chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 23213A | 1        |
| chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31222A | 1        |
| chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31225A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33238A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33246A | 1        |
| chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34250A | 1        |
| CHIESI / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51299A | 3        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51300A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 54332A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71374A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72380A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73386A | 2        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74393A | 2        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81399A | 2        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84417A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91426A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92435A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92442A | 1        |
| Chiesi / Phoenix WE: 06... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53325A | 1        |
| Chiesi / Phoenix           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51300A | 1        |
| Chiesi / Phoenix           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52323A | 2        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1449A  | 1        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2458A  | 3        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4004A  | 4        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84419A | 2        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91425A | 2        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91430A | 1        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92433A | 2        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92434A | 2        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92437A | 3        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93446A | 1        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93447A | 1        |
| Chiesi / Ebert             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71368A | 1        |
| Chiesi / Ebert             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73388A | 1        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1449A  | 2        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1451A  | 2        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2458A  | 5        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2459A  | 1        |
| chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31227a | 1        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4002A  | 2        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4003A  | 2        |
| Chiesi / jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84418A | 2        |
| Chiesi / jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84422A | 4        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91427A | 1        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91431A | 2        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92432A | 1        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92433A | 1        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93445A | 2        |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93447A | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82408A | 1        |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91430A | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 22196A | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31222A | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31229A | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31230A | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|--------|----------|
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31231A | 2        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33244A | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34249A | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41260A | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41261A | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42268A | 2        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A | 1        |
| Chiesi GmbH / Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73386A | 1        |
| Chiesi GmbH / Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92436A | 1        |
| Chiesi GmbH / Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 94448a | 1        |
| Chiesi GmbH / Phönix       | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 51067A | 1        |
| Chiesi GmbH / Phönix       | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93444A | 1        |
| Chiesi GmbH / Sanacorp     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34247A | 1        |
| Chiesi GmbH Hamburg/GEHE   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1454A  | 1        |
| Chiesi GmbH/ Alliance H... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83415A | 1        |
| Chiesi GmbH/ Gehe          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11003A | 1        |
| Chiesi GmbH/ Noweda        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74396A | 1        |
| Chiesi GmbH/ Noweda        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84418A | 1        |
| Chiesi GmbH/ Noweda        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84420A | 1        |
| Chiesi GmbH/ Noweda        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91425A | 1        |
| Chiesi GmbH/ Phönix        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11003A | 4        |
| Chiesi GmbH/AHD            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1453A  | 1        |
| Chiesi GmbH/AHD            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84420A | 1        |
| Chiesi GmbH/AHD            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91426A | 1        |
| Chiesi GmbH/AHD            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91427A | 2        |
| Chiesi GmbH/AHD            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91431A | 1        |
| Chiesi GmbH/AHD            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92433A | 1        |
| Chiesi GmbH/AHD            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92434A | 1        |
| Chiesi GmbH/AHD            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92441A | 1        |
| Chiesi GmbH/Gehe           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme |        | 2        |
| Chiesi GmbH/Gehe           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11002A | 1        |
| Chiesi GmbH/Gehe           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12005A | 1        |
| Chiesi GmbH/Gehe           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12007A | 1        |
| Chiesi GmbH/Gehe           | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53072A | 1        |
| Chiesi GmbH/Gehe           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92437A | 1        |
| Chiesi GmbH/Phoenix        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2456A  | 1        |
| Chiesi GmbH/Phoenix        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4004A  | 1        |
| Chiesi GmbH/Phoenix        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93443A | 1        |
| Chiesi GmbH/Phönix         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 13009A | 1        |
| Chiesi GmbH/Phönix         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4002A  | 1        |
| Chiesi GmbH/Phönix         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4003A  | 1        |
| Chiesi GmbH/Phönix         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 94106A | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11003A | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 1107A  | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 1108A  | 1        |
| Chiesi GMBH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 13008A | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1452A  | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 2001A  | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 2002A  | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24214A | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2456A  | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2459A  | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52309A | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52310A | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52319A | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53071A | 4        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53072A | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53074A | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 61076A | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61335A | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                       | Charge          | Spektren |
|------------------|--------------------------------|-----------------|----------|
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63078A          | 2        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63079A          | 2        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63980A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64359A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64363A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64365A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72379A          | 1        |
| chiesi gmbh      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72380A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72382A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73087A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81402A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82407A          | 1        |
| chiesi gmbh      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82410A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84419A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84422A          | 2        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 91098A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 91099A          | 2        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91426A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 92100A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92437A          | 3        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92439A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92440A          | 2        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 93102A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93443A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93447A          | 1        |
| Chiesi GmbH      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 94104A          | 3        |
| Chiesi Sanacorp  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11003A          | 2        |
| Chiesi Sanacorp  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 120005A         | 1        |
| Chiesi Sanacorp  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 13010A          | 1        |
| Chiesi Sanacorp  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4002A           | 1        |
| Chiesi Sanacorp  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4003A           | 1        |
| Chiesi Sanacorp  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81404A          | 1        |
| Chiesi, Fa. Gehe | Asche Basis <sup>®</sup> Creme |                 | 1        |
| Chiesi, Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme |                 | 1        |
| Chiesi/ Noweda   | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 64082A          | 1        |
| Chiesi/ Noweda   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64358A          | 3        |
| Chiesi/ Fiebig   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63356A          | 1        |
| Chiesi/ Fiebig   | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63980A          | 1        |
| Chiesi/ Fiebig   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64363A          | 2        |
| Chiesi/ Fiebig   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72376A          | 2        |
| Chiesi/ Fiebig   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74392A          | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1453A           | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4004A           | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52323A          | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73386A          | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82410A          | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83411A          | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84424A          | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92435A          | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92436A          | 1        |
| Chiesi/ GEHE     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 93102A          | 1        |
| Chiesi/ GEHE     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 94105A          | 1        |
| Chiesi/ Now      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33240A          | 1        |
| Chiesi/ Now      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41259A          | 1        |
| Chiesi/ Now      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42273A          | 1        |
| Chiesi/ Now      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43282A          | 1        |
| Chiesi/ Now      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43283A          | 2        |
| Chiesi/ Now      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91425A          | 1        |
| Chiesi/ Noweda   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170420AB/63353A | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                       | Charge           | Spektren |
|-----------------------------|--------------------------------|------------------|----------|
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170601ABC/64357A | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170628ABC/64362A | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170706ABC/64361A | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170816AB/64364A  | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170927AB/71370A  | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 171025AB/71371A  | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 171215ABC/72376A | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 171228ABC/72376A | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 180219AB/72379A  | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4006A            | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51294a           | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52307A           | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71371A           | 1        |
| Chiesi/ Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73389A           | 1        |
| Chiesi/ Phoenix/ 04.03...   | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 93103A           | 1        |
| Chiesi/ Phoenix/ 13.11...   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91427A           | 1        |
| Chiesi/ Phoenix/ 23.10...   | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 92100A           | 1        |
| Chiesi/ Phoenix/ 30.11...   | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 1108A            | 1        |
| Chiesi/ phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33239A           | 1        |
| Chiesi/ Phoenix/ 11.08.2... | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 941044           | 1        |
| Chiesi/ Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11001A           | 1        |
| Chiesi/ Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1451A            | 1        |
| Chiesi/ Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4002A            | 1        |
| Chiesi/ Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 43066A           | 1        |
| Chiesi/ Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84421A           | 1        |
| Chiesi/ Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 94104A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 1107A            | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12004A           | 2        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12005A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12006A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1451A            | 3        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 2002A            | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2459A            | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4002A            | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4004A            | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84418A           | 2        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84419A           | 3        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 91097A           | 3        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91425A           | 2        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 92100A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 92101A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92432A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92434A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 93103A           | 2        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93443A           | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 94105A           | 2        |
| Chiesi/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 94106A           | 3        |
| Chiesi/ Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63354A           | 1        |
| Chiesi/                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41266A           | 1        |
| Chiesi/ 4                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83412A           | 1        |
| Chiesi/ AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71368A           | 1        |
| Chiesi/ AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72385A           | 1        |
| Chiesi/ AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73386A           | 2        |
| Chiesi/ AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73388A           | 4        |
| Chiesi/ AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A           | 1        |
| Chiesi/ AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82405A           | 2        |
| Chiesi/ AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84421A           | 1        |
| Chiesi/ AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91428A           | 2        |
| Chiesi/ AHCA                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74396A           | 2        |
| Chiesi/ AHCA                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82409A           | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge  | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|---------|----------|
| Chiesi/AHD/ 21.12.2020/... | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 1107A   | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 1107A   | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 24049A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2456A   | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31222A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31223A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31224A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31228A  | 2        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32234A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32235A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33238A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33242A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34247A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4002A   | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81404A  | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84419A  | 2        |
| Chiesi/Alliance Healthc... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 44290A  | 4        |
| Chiesi/Alliance Healthc... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52323A  | 4        |
| Chiesi/Alliance Healthc... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53329A  | 1        |
| Chiesi/Alliance            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1454A   | 1        |
| Chiesi/Alliance            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2456A   | 1        |
| Chiesi/Alliance            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61338A  | 1        |
| Chiesi/Alliance            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63981A  | 1        |
| Chiesi/Alliance            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82092A  | 1        |
| Chiesi/Alliance            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82407A  | 1        |
| Chiesi/Alliance            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93446A  | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24221A  | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 41059A  | 2        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43282A  | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51295A  | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53075A  | 2        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53327A  | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53329A  | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74398A  | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92437A  | 1        |
| Chiesi/E+J                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 64082A  | 1        |
| Chiesi/Ebert               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31224A  | 1        |
| Chiesi/Ebert               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71369A  | 1        |
| Chiesi/Ebert               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72375A  | 1        |
| Chiesi/Fa.Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53075A  | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53074A  | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63980A  | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73086A  | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 733864A | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74396A  | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81399A  | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81400A  | 2        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82092A  | 2        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 92100A  | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92434A  | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92436A  | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 11003A  | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 1107A   | 1        |
| Chiesi/GEHE                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 1108A   | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12005A  | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 13009A  | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1451A   | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 2001A   | 2        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 2002A   | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 23047A  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz                       | Charge     | Spektren |
|--------------|--------------------------------|------------|----------|
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24218A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24221A     | 4        |
| Chiesi/gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2457A      | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2457A      | 2        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2458A      | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31224A     | 1        |
| chiesi/gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31228A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32233A     | 1        |
| chiesi/gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32236A     | 1        |
| chiesi/gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 33056A     | 2        |
| chiesi/gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33246A     | 2        |
| chiesi/gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 34058A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34248A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34253A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4003A      | 2        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41260A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41262A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42271A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43278A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51300A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51301A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52307A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63350A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 64082A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71371A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72379A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72381A     | 2        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73388A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74390A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81400A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81401A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81402A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82092A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82407A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82408A     | 2        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82409A     | 2        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83413A     | 2        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83414A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 84095A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84420A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 91097A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91425A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91426A     | 2        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91429A     | 2        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91430A     | 2        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92432A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92434A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92439A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92441A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93447A     | 1        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 94106A     | 4        |
| Chiesi/Gehe  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 941426A    | 1        |
| Chiesi/Insel | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74391A     | 1        |
| Chiesi/Jenne | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12007A     | 1        |
| Chiesi/Jenne | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83413A     | 1        |
| Chiesi/Jenne | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84421A     | 2        |
| Chiesi/Jenne | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91429A     | 3        |
| Chiesi/Kehr  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 20008410/0 | 1        |
| Chiesi/Kehr  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2458A      | 1        |
| Chiesi/Kehr  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2460A      | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                       | Charge           | Spektren |
|--------------------|--------------------------------|------------------|----------|
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81402A           | 2        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82409A           | 1        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83414A           | 1        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83416A           | 1        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84421A           | 2        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84422A           | 1        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84423A           | 1        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91427A           | 1        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91431A           | 1        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92432A           | 2        |
| Chiesi/Kehr        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92439A           | 2        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme |                  | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1449A            | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1452A            | 2        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4003A            | 2        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 64082A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64363A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72379A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72383A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72384A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74396A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81402A           | 2        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81403A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82092A           | 3        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82407A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82409A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91427A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91430A           | 2        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91431A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92435A           | 1        |
| Chiesi/Krieger     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93444A           | 1        |
| Chiesi/Lichtenheld | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12007A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12004A           | 3        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12005A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12006A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12007A           | 2        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1450A            | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1454A            | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170421AB/63353A  | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 171211AB/72376A  | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 180112ABC/72378A | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 180322AB/72382A  | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2456A            | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31224A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31229A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31232A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33237A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34247A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4003A            | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41258A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42275A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43280A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 44288A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52306A           | 2        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52318a           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52318A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53329A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 61077A           | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 6234A            | 1        |
| Chiesi/Noweda      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63347A           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                         | Charge  | Spektren |
|---------------------------|----------------------------------|---------|----------|
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 64082A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 71083A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 73089A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 74394A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 81404A  | 2        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 82410A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 83412A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 84419A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 84419A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 84424A  | 2        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 92432A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 92433A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 92434A  | 1        |
| Chiesi/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 92440A  | 1        |
| chiesi/Phoen              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 73388A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 24215A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 2456A   | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 31225A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 31227A  | 2        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 31229A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 32233A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 43278A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 52070A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 53071A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 64082A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 71368A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 72377A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 72383A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 73086A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 74390A  | 2        |
| chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 74394A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 74394A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 81401A  | 1        |
| chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 82407A  | 1        |
| chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 83416A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 84418A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 92437A  | 2        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 92438A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 93443A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 93447A  | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTV071 | 1        |
| Chiesi/Phönix WE:19.05... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 64357A  | 1        |
| Chiesi/Phönix WE:20.06... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 64362A  | 2        |
| Chiesi/Phönix WE:27.05... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 52309A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 11002A  | 2        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 1451A   | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 1452A   | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 2459A   | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 53071A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 53073A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 53329A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 61334A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 63078A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 63981A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 64358A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 71367A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 72375A  | 1        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 72385A  | 2        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio   | 73086A  | 2        |
| Chiesi/Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 73388A  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                       | Charge | Spektren |
|------------------------------|--------------------------------|--------|----------|
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81400A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81401A | 2        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81402A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81404A | 2        |
| Chiesi/phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82092A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82092A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82405A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82407A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83412A | 4        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83416A | 5        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 84095A | 2        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84417A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84418A | 4        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84419A | 3        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84420A | 2        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84421A | 1        |
| Chiesi/Phonix                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 91097A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91425A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91426A | 2        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91427A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91429A | 3        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91430A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 92100A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92432A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92434A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92435A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92437A | 4        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92438A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92441A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93443A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93444A | 1        |
| Chiesi/Phönix                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 94106A | 2        |
| Chiesi/Sanacorp WE:06.0. ... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52317A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11002A | 1        |
| chiesi/sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1453A  | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2456A  | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31227A | 1        |
| Chiesi/sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 3461A  | 1        |
| Chiesi/sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4005A  | 1        |
| Chiesi/sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4006A  | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51305A | 3        |
| chiesi/sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74393A | 2        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82408A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83412A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83413A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84418A | 2        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84423A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84424A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 91097A | 2        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 91098A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91425A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91426A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92434A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92441A | 1        |
| Chiesi/sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92442A | 1        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93443A | 2        |
| Chiesi/Sanacorp              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 93446A | 1        |
| Chiesi/Spangro 13.10.21      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 94106A | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz                       | Charge    | Spektren |
|----------------|--------------------------------|-----------|----------|
| Chiesi/Spangro | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4002A     | 1        |
| Chiesi/V.d.L.  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34250A    | 1        |
| Chiesi/VDL     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1455A     | 1        |
| Chiesi/VDL     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92436A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1(81404A) | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11001A    | 5        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11002A    | 3        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 11003A    | 4        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12004A    | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12005A    | 5        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 12007A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 13005A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 13008A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 14013A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 14016A    | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 14178A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1449A     | 4        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1450A     | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1451A     | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1453A     | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1454A     | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1455A     | 3        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 2002A     | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 2100A     | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 23204A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 23206A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 24049A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24214A    | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24217A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24219A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24220A    | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2456A     | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2457A     | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2459A     | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 2460A     | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 30102014A | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31227A    | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31232A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 32054A    | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32233A    | 4        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32235A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32236A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33237A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33239A    | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33240A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33243A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 333056A   | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34248A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34249A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34250A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34251A    | 3        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 3461A     | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4002A     | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4003A     | 5        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4004A     | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4005A     | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 4006A     | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 41059A    | 1        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41258A    | 2        |
| Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41260A    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------------------------|--------------------|----------|
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41261A             | 1        |
| CHiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41264A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 42062A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 42063A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42270A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42271A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42272A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42275A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 43065A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 43066A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43262A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43278A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43279A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43280A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43283A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43287A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 44288A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 44290A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 46082A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 51067A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51294A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51296A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51300A             | 4        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51305A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 52069A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52307A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52308A             | 4        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52309A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52310A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52315A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52322A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53072A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53073A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53074A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53075A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53326A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53329A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53330A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53331A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 54332A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 61076A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 61077A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61338A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 62343A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 62344A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63347A             | 5        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63350A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63351A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63354A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63355A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63980A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63981A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 64082A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64357A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64359A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64360A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64362A-20170704Ma4 | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64364A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 71083A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71370A             | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------------------------|--------------------|----------|
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71372A             | 1        |
| chiesi-   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71372A20171127Ma13 | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71373A             | 1        |
| chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71374A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71374A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72375A             | 4        |
| chiesi-   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72376A-20180830Ma8 | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72378A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72379A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72380A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72382A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72383A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72384A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72388A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73085A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73087A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73088a             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73088A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73387A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73389A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74390A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74391A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74392A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74393A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74396A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74397A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74398A             | 4        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 75085A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81399A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81400A             | 5        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81401A             | 5        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81402A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81403A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81404A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82092A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82094A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82405A             | 3        |
| chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82407A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82407A             | 5        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82409A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83411A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83412A             | 2        |
| chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83413A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83413A             | 5        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83414A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83415A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83416A             | 3        |
| chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 84095A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 84096A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84413A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84417A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84418A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84419A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84421A             | 2        |
| chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84422A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84422A             | 1        |
| chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84423A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84423A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84424A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91425A             | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                          | Charge               | Spektren |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------|
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91426A               | 6        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91427A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91428A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91429A               | 2        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91430A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91431A               | 3        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 92101A               | 2        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92432A               | 2        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92433A               | 2        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92434A               | 3        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92436A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92437A               | 4        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92438A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92439A               | 4        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92441A               | 4        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92442A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92A36A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 93443A               | 4        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 93444A               | 2        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 93445A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 93446A               | 6        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 94104A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 94105A               | 2        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 94106A               | 1        |
| chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 94448A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 94448AI              | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 94448AII             | 1        |
| Chiesi                 | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S116                 | 1        |
| Chiesie GmbH/Jenne     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 11002A               | 1        |
| Chiesie GmbH/Jenne     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 2456A                | 2        |
| Chiesie GmbH/Phönix    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 4002A                | 1        |
| Chiesie GmbH/Phönix    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 83415A               | 1        |
| Chiesie GmbH/Phönix    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91425A               | 2        |
| Chiesie GmbH/Phönix    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92432A               | 1        |
| Chiesie/Anzag          | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 32054A               | 1        |
| Chiesie                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 84417A               | 1        |
| Chiesie                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92436A               | 1        |
| Chiesie                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92439A               | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe 19.6.18 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 74391A-20180830Ma7   | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe 19.7.18 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 74090A-20180830Ma10  | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 64082A-20180112Ma3   | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 71372A               | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 73086A-20180206Ma8   | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 73087A-20180206Ma9   | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 81401A-A20190115Ma11 | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio    | 82093A-A20181115Ma1  | 1        |
| Chiesi-Phönix          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91425A               | 1        |
| Chiesi-Phönix          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91430A               | 2        |
| Chisei                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 72382A               | 1        |
| Chiesi/Noweda          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 53331A               | 1        |
| Chiesi/Noweda          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 61338A               | 1        |
| Chiesi/Noweda          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 71367A               | 1        |
| Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 52310A               | 1        |
| Chisi                  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 23203A               | 1        |
| Chisie/ Jenne          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 91431A               | 1        |
| Chisie/VDL             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 84417A               | 2        |
| Dermapharm             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 169010               | 1        |
| Dermapharm             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 311839               | 1        |
| Dermapharm             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 319748               | 1        |
| Dermasence/Anzag       | Dermatest Basis Salbe             | 260820               | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                                  | Charge           | Spektren |
|----------------------|-------------------------------------------|------------------|----------|
| Dermasense/Gehe      | Dermatest Basis Salbe                     | 280821           | 2        |
| Dermasense/ Sanacorp | Dermatest Basis Salbe                     | 40622            | 1        |
| Devesa               | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 63078A           | 1        |
| Dr. Wolff            | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 15726            | 1        |
| Dr. Wolff            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            |                  | 1        |
| Ebert & Jacobi       | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 73088A           | 1        |
| Ebert und Jacobi     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 82405A           | 1        |
| eucerinum            | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 41830108WA       | 1        |
| Euro OTC             | Hans Karrer Lipolotion Mikro...           | 16010            | 1        |
| Euro OTC             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 3229A            | 1        |
| Euro OTC             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 61337A           | 2        |
| Euro OTC             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 74391A           | 1        |
| Euro OTC             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 82405A           | 1        |
| Euro OTC             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme          | 8F077A           | 1        |
| Euro OTC             | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY02805          | 1        |
| Euro/ Phönix         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 4417A-03749      | 1        |
| Fa. Chiesi/Gehe      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 2456A            | 1        |
| Fa. Chiesi/Gehe      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 92100A           | 2        |
| Fa. Chiesi/Gehe      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 94106A           | 1        |
| Fa. Chiesi/Noweda    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 1454A            | 1        |
| Fa. Chiesi/Noweda    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 2457A            | 1        |
| Fa. Chiesi/Noweda    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 2459A            | 1        |
| Fa. Chiesi/Noweda    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 91097A           | 3        |
| Fa. Chiesi/Noweda    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92439A           | 1        |
| Fa. Chiesi/Noweda    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 93444A           | 1        |
| Fa. Chiesi/Gehe      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 91428A           | 1        |
| Fa. Chiesi/Gehe      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 91430A           | 1        |
| Fa. Chiesi/Noweda    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 94104A           | 1        |
| Fa. Chiesi/Noweda    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 94105A           | 1        |
| Fa. Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | 20160727Ma3      | 1        |
| Fa. Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 20160727Ma4      | 1        |
| Fa. Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 20160727Ma5      | 1        |
| Fagron               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110517           | 2        |
| Fagron               | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 150204           | 1        |
| Fagron               | Basiscreme Taoasis                        | 20B10-T13-075420 | 1        |
| Fagron               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 241118           | 1        |
| Fagron               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 251118           | 2        |
| Fagron               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 63353A           | 1        |
| Fagron               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | N168             | 2        |
| Fagron               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | T123             | 1        |
| Fagron               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | V081             | 1        |
| Fiebig/Chiesi GmbH   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 73388A           | 1        |
| Fiebig/Chiesi GmbH   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 81404A           | 1        |
| Fiebig/Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 71083A           | 1        |
| Fiebig/Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 71084A           | 3        |
| Fiebig/Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 73087A           | 2        |
| Fiebig/Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 82092A           | 2        |
| Fiebig/Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 84095A           | 1        |
| Fiebig/DR. Wolf      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | V028             | 1        |
| Fiebig/Galderma      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | V101             | 1        |
| Fiebig               | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 80330108WA       | 1        |
| Fiebig               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 83413A           | 3        |
| Fiebig               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 84420A           | 1        |
| Fiebig               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 84421A           | 1        |
| Fiebig               | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 91097A           | 1        |
| Fiebig               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 91428A           | 2        |
| Fiebig               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | T061             | 2        |
| Fischar              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | L0TN085          | 1        |
| Fontapharm / Phönix  | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme          | 1016022          | 2        |
| Fontapharm / Phönix  | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme          | 101603           | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                            | Charge         | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------|----------|
| Fontapharm / Phönix        | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 520012         | 2        |
| fontapharm AG              | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 101601         | 1        |
| Fontapharm/ Phoenix        | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 520011         | 2        |
| Fontapharm/Anzag           | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 101601         | 1        |
| Fontapharm/Gehe            | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD4          | 1        |
| Fontapharm/Noweda          | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 101601         | 1        |
| Fontapharm/Noweda          | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD3          | 1        |
| Fontapharm/Phönix          | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 101601         | 7        |
| Fontapharm/Sanacop         | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 101601         | 3        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 101601         | 1        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD2          | 9        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD2x2        | 1        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD3          | 2        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD5          | 1        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWW4          | 1        |
| Fontapharma AG / Noweda    | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 1016021        | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 173469         | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme      | 17370A         | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 174756         | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 303485         | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 309994         | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 318628         | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 318718         | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | LOT50249       | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | LOT50842       | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | T071           | 1        |
| Galaderma/Krieger          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V011           | 1        |
| Galaderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | LOTV152        | 1        |
| Galaderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V041           | 1        |
| Galaderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R072           | 1        |
| Galderma (Canada) Düsse... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 330444         | 1        |
| Galderma (Spirig Pharma... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R061           | 1        |
| Galderma (Spirig Pharma... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T057           | 1        |
| Galderma / Noweda          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | T052           | 1        |
| Galderma / Noweda          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T115           | 1        |
| Galderma / Noweda          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V152           | 1        |
| Galderma / Galderma        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R086           | 1        |
| Galderma / Kehr            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R167           | 1        |
| Galderma / Kehr            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R171           | 1        |
| Galderma / Kehr            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T029           | 2        |
| Galderma / Kehr            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T156           | 2        |
| Galderma / Noweda          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T073/170522EUL | 1        |
| Galderma / Phönix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 173041         | 1        |
| Galderma / Phönix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319748         | 1        |
| Galderma /                 | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | P28013-0       | 1        |
| Galderma /AHD              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169853         | 1        |
| Galderma /AHD              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50567          | 3        |
| Galderma /AHD              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 8769004        | 2        |
| Galderma /Ebert            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T156           | 1        |
| Galderma /Fiebig           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170615         | 2        |
| Galderma /Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | LOTT052        | 2        |
| Galderma International ... | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 1769017        | 1        |
| Galderma International ... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 334288         | 2        |
| Galderma International ... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 344636         | 1        |
| Galderma International ... | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 767004         | 1        |
| Galderma International ... | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 769002         | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 167638         | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 171711         | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 173041         | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 314142         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                            | Charge    | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------|----------|
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319748    | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50876     | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 769002    | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 769005    | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767002   | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V121      | 1        |
| Galderma Labor.            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169010    | 1        |
| Galderma Labor.            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169110    | 1        |
| Galderma Labor.            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 310709    | 2        |
| Galderma Labor.            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 312811    | 1        |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50564     | 1        |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767005   | 1        |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767006   | 1        |
| Galderma über Phönix       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319422    | 1        |
| Galderma über Phönix       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 342479    | 1        |
| Galderma, Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | L0TS042   | 1        |
| Galderma/ Alliance         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T115      | 1        |
| Galderma/ Fiebig           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 830071/17 | 1        |
| Galderma/ Fiebig           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | L0TV111   | 1        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 327343    | 1        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 332540    | 1        |
| Galderma/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 323922    | 1        |
| Galderma/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V051      | 1        |
| Galderma/ Jenne            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 1769001   | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169110    | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 174756    | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 312417    | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319844    | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 326881    | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50876     | 2        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | L0T50450  | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | L0T50782  | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | s023      | 6        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | S031      | 9        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T021      | 5        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | t022      | 5        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T022      | 4        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T072      | 1        |
| Galderma/ NOWEDA           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V082      | 1        |
| Galderma/ Sana             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S024      | 1        |
| Galderma/ Sana             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S025      | 1        |
| Galderma/ Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50567     | 1        |
| Galderma/ Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 8769004   | 1        |
| Galderma/ Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | L0T50567  | 1        |
| Galderma/                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319921    | 1        |
| Galderma/                  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769004   | 1        |
| Galderma/                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S012      | 1        |
| Galderma/                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V011      | 1        |
| Galderma/                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V011      | 1        |
| Galderma/AEP               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V165      | 1        |
| Galderma/AHCA              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769004   | 1        |
| Galderma/AHCA              | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | L0T50604  | 1        |
| Galderma/AHD               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 323580    | 1        |
| Galderma/AHD               | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767001   | 1        |
| Galderma/AHD               | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767005   | 1        |
| Galderma/AHD               | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767006   | 1        |
| Galderma/Alliance Heal...  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 330444    | 1        |
| Galderma/Alliance Healt... | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S025      | 1        |
| Galderma/Alliance Healt... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T121      | 1        |
| Galderma/Alliance          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 305489    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz                            | Charge   | Spektren |
|---------------------|-------------------------------------|----------|----------|
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 323868   | 1        |
| Galderma/Alliance   | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | 50316    | 2        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 769002   | 1        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 769013   | 2        |
| Galderma/Alliance   | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | L0TV012  | 2        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S135     | 1        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | T042     | 1        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | T052     | 1        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T061     | 1        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T122     | 1        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V041     | 1        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | V091     | 2        |
| Galderma/Alliance   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | V112     | 1        |
| Galderma/AllianceHC | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | T011     | 2        |
| Galderma/Anzag      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R183     | 1        |
| Galderma/Anzag      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | S011     | 1        |
| Galderma/Anzag      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S206     | 1        |
| Galderma/Direkt     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319748   | 1        |
| Galderma/Ebert      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V082     | 1        |
| Galderma/Ebert      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V041     | 1        |
| Galderma/Fiebig     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319844   | 2        |
| Galderma/Fiebig     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V062     | 1        |
| galderma/G          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | L0TS202  | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 174960   | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 308310   | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50567    | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50852    | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 8769004  | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | ro26     | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R026     | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | s017     | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S017     | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | S023     | 8        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S024     | 2        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S054     | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S142     | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | so25     | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T021     | 8        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V042     | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V051     | 1        |
| Galderma/Galderma   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | V121     | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169831   | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 171710   | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 312417   | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 312811   | 2        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 329100   | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 332540   | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 346461   | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50450    | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50691    | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50842    | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50849    | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 767004   | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 769002   | 4        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 8767001  | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9757001  | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767001  | 2        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767002  | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | L0T50450 | 1        |
| Galderma/Gehe       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | R031     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                            | Charge            | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------|
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R042              | 2        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R189              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S139              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T061              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T066              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T156              | 2        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V042              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V071              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V072              | 2        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | V091              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V108              | 1        |
| Galderma/Graf-Eberhard-... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 174966            | 1        |
| Galderma/Graf-Eberhard-... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 310709            | 1        |
| Galderma/Jenne             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 326881            | 1        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 1769017           | 1        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 320973            | 1        |
| Galderma/Kehr              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S021              | 2        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S071              | 1        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S203              | 1        |
| Galderma/Krieger           | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 308310            | 1        |
| Galderma/Krieger           | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 50581             | 3        |
| Galderma/Krieger           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50689             | 3        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170316EL/LOTT073  | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 170420EH/LOTT012  | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 170420EL/LOTT021  | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170420EUL/LOTS204 | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170518EUL/LOTT073 | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 170706EH/LOTT091  | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170906EL/T072     | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 171819E/LOTT021   | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 1769003           | 2        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 1769017           | 3        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 180208L/LOTV091   | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 180319EH/LOTV051  | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 314142            | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319422            | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319844            | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 320973            | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 323580            | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 326331            | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 330444            | 4        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 332540            | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 344636            | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50564             | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50567             | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50689             | 2        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50782             | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50842             | 2        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50849             | 2        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 767001            | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769030           | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R011              | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R026              | 2        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S054              | 2        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T021              | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V011              | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V041              | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V042              | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V051              | 2        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V082              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                            | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-------------------------------------|-------------|----------|
| Galderma/Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V141        | 1        |
| Galderma/Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V143        | 1        |
| Galderma/phoen            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V166        | 1        |
| Galderma/phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169010      | 1        |
| Galderma/phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169847      | 1        |
| Galderma/phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 171711      | 3        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 173469      | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 174966      | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 175042      | 2        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 308310      | 2        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 308637      | 2        |
| Galderma/phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 310709      | 5        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 312417      | 2        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 314603      | 2        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319422      | 4        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319748      | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 3717E-03749 | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50235       | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50450       | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50515       | 2        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50634       | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50782       | 4        |
| Galderma/Phöenix          | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | 50932       | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 767001      | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 8769004     | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767001     | 3        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767002     | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767005     | 3        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | L0TT085     | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S041        | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V031        | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V041        | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V061        | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V071        | 1        |
| Galderma/Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V011        | 1        |
| Galderma/Phönic           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V061        | 1        |
| Galderma/Phönix WE: 03... | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | L0TV012     | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170195      | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170615      | 4        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 173469      | 4        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 174116      | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 174756      | 1        |
| Galderma/Phönix           | Hans Karrer Lipolotion Mikro...     | 20005       | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 309994      | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 311839      | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 314603      | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319748      | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 326881      | 2        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50235       | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50515       | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50567       | 6        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50569       | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50627       | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50627       | 2        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50782       | 4        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50876       | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 8769004     | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767005     | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769004     | 3        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769010     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                            | Charge  | Spektren |
|---------------------------|-------------------------------------|---------|----------|
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769011 | 6        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R026    | 2        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R012    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R042    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S013    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | S023    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | S031    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S045    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | S032    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T021    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | T043    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | T081    | 1        |
| Galderma/phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T091    | 2        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T116    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T149    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V011    | 2        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V035    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V041    | 2        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V052    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V071    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V136    | 1        |
| Galderma/Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V157    | 1        |
| Galderma/phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V162    | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 167638  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 169759  | 2        |
| galderma/sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 1769001 | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 1769003 | 2        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 1769014 | 2        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 1769017 | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 308601  | 3        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 308637  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 309197  | 1        |
| Galderma/sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 310709  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 311839  | 2        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 314142  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319351  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319748  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 320154  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 321879  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 322729  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 323868  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 326881  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 330444  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 334288  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 344636  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 50679   | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 769013  | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769010 | 2        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769030 | 7        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | L0TV041 | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V038    | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V073    | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | V092    | 1        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V103    | 2        |
| Galderma/Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V151    | 1        |
| Galderma/Spirig Pharma AG | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | L0TR187 | 1        |
| Galderma/spirig           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S123    | 1        |
| Galderma/Waldau Apotheke  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 311839  | 2        |
| Galderma/Würmi            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | R031    | 1        |
| Galderma/Würmtal Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S132    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                            | Charge  | Spektren |
|---------------------------|-------------------------------------|---------|----------|
| Galderma/Würmtal-Apo.     | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | T053    | 1        |
| Galderma/Würmtalapo       | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R042    | 2        |
| Galderma/Würmtal-APO      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S041    | 1        |
| Galderma/Würmtal-Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169010  | 1        |
| Galderma/Würmtal-Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50852   | 1        |
| Galderma/Würmtal-Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R142    | 1        |
| Galderma/Würmtal-Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S071    | 4        |
| Galderma/Würmtal-Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S205    | 2        |
| Galderma/Würmtal-Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T149    | 1        |
| Galderma/Würmtal-Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | V042    | 1        |
| Galderma/Würmtal-Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V142    | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 15166   | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169005  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169010  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169110  | 4        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 169263  | 1        |
| Galderma                  | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | 169310  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169853  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170195  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170615  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 173469  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 174117  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 174756  | 1        |
| Galderma                  | Dermatest Basis Salbe               | 200419  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 270918A | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 304231  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 304310  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 305489  | 4        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 308637  | 3        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 310709  | 3        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 311839  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 312417  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 312811  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 314142  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 318218  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 318628  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 318718  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319351  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319422  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319748  | 13       |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 319921  | 4        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 320973  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 322729  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 323580  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 323922  | 4        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 324788  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 326881  | 4        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 327343  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 330444  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 332540  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 334288  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 335167  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 335695  | 6        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 338630  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 339852  | 4        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 342479  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 344109  | 2        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 344636  | 1        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 350885  | 3        |
| Galderma                  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 351894  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                            | Charge   | Spektren |
|-----------|-------------------------------------|----------|----------|
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 352411   | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 355168   | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 357791   | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50295    | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50346    | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50458    | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50459    | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50564    | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50567    | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50634    | 2        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50688    | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50691    | 2        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50782    | 3        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50842    | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50852    | 7        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50890    | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 8769004  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 9767005  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769004  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769005  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769010  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 9769030  | 1        |
| galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | L0T50627 | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | L0T50679 | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | L0T50782 | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | L0TS032  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | L0TS123  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | L0TV041  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | L0TV051  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | L0TV071  | 2        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | L0TV072  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | L0TV121  | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | N061     | 2        |
| galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R024     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R026     | 2        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R035     | 2        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R042     | 1        |
| Galderma  | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R044     | 2        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R111     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R115     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R143     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R167     | 2        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R168     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R171     | 2        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R172     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R012     | 1        |
| Galderma  | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S021     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S041     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S054     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S064     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S065     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S091     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S137     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S147     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S148     | 1        |
| Galderma  | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | T011     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T021     | 2        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | T052     | 5        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | T056     | 1        |
| Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T061     | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                                | Charge              | Spektren |
|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------|----------|
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | T062                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | T125                | 2        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | V011                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | V037                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme         | v042                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | V051                | 2        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | V053                | 3        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio     | V061                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme         | V091                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio     | V096                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | V101                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | V139                | 2        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | V152                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | V153                | 2        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | V159                | 1        |
| Galderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | V165                | 1        |
| Galderma-Spirig, Gehe 14... | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | V061-20180830Ma11   | 1        |
| Galderma-Spirig             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | 50235-E20190115Ma10 | 1        |
| Galderma-Spirig             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | To52-20171127Ma11   | 1        |
| Galderma-Spirig             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | V041-20180619Ma8    | 1        |
| Galderma/Anzag              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | 171710              | 1        |
| Galderma/Sanacorp           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | 314603              | 2        |
| Galderma/Sanacorp           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | 327343              | 2        |
| Galderma/Sanacorp           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme         | 50849               | 1        |
| Galderma/Sanacorp           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | 767001              | 3        |
| Galderma/Sanacorp           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | 767003              | 1        |
| Galderma/Sanacorp           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | 767004              | 1        |
| Galderma/Sanacorp           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme         | 769002              | 1        |
| Galderma/Sanacorp           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme         | 8769004             | 1        |
| Galderma / Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | 9767005             | 1        |
| Galmeda Noweda              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme         | 180504EL/LOTV112    | 1        |
| Gehe Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio          | 53075A-20160615Ma5  | 1        |
| Gehe, Galderma Spirig       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme        | R031-20160615Ma7    | 1        |
| Gehe/Beiersdorf             | Eucerinum W/O-Grundlage                 | 51630108WA          | 1        |
| Gehe/Beiersdorf             | Eucerinum W/O-Grundlage                 | 94930108            | 1        |
| Gehe/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 52318A              | 2        |
| Gehe/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 1452A               | 1        |
| gehe/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 2458A               | 1        |
| Gehe/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 32233A              | 1        |
| gehe/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio          | 43066A              | 1        |
| Gehe/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 51296A              | 1        |
| Gehe/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 84418A              | 2        |
| Gehe/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 92440A              | 1        |
| Gehe/Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio          | 93103A              | 1        |
| Gehe/Dermasence             | Dermatest Basis Salbe                   | 280821              | 2        |
| GEHE/GALDERMA 25_11:16      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | S147                | 1        |
| Gehe/Galderma               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme         | LOTS031             | 1        |
| Gehe/Galderma               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | LotV011             | 1        |
| Gehe                        | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme      |                     | 1        |
| GEHE                        | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 100116              | 2        |
| GEHE                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | 174966              | 1        |
| GEHE                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | 174996              | 1        |
| Gehe                        | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 180125              | 1        |
| Gehe                        | Dermatest Basis Salbe                   | 270623              | 1        |
| GEHE                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | 309197              | 2        |
| GEHE                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio       | 312811              | 1        |
| Gehe                        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 32236A              | 1        |
| Gehe                        | Eucerinum W/O-Grundlage                 | 32930208WA          | 1        |
| GEHE                        | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 331017              | 2        |
| Gehe                        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 33244A              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                           | Charge     | Spektren |
|-----------------------------|------------------------------------|------------|----------|
| GEHE                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio  | 50459      | 1        |
| GEHE                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio  | 50688      | 1        |
| GEHE                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio  | 50890      | 2        |
| Gehe                        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 52321A     | 1        |
| Gehe                        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 61334A     | 1        |
| Gehe                        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 64358A     | 2        |
| Gehe                        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 64360A     | 1        |
| GEHE                        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 73387A     | 2        |
| GEHE                        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 81399A     | 1        |
| Gehe                        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio     | 82082A     | 1        |
| GEHE                        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 82410A     | 1        |
| Gehe                        | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme   | GRWW2      | 6        |
| Gehe                        | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme    | N061       | 1        |
| Gehe                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio  | S132       | 1        |
| Gehe                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio  | S143       | 1        |
| Gehe                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio  | V121       | 1        |
| Gehe                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio  | V152       | 1        |
| Gehe20.10.15                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio     | 52070A     | 1        |
| Gehe-Chiesi                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 52308A     | 1        |
| Gehe-Spring                 | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio  | LOTR167    | 1        |
| Geibo/ Beiersdorf           | Eucerinum W/O-Grundlage            | 72630108WA | 1        |
| Geibo/ Beiersdorf           | Eucerinum W/O-Grundlage            | 83730308WA | 1        |
| Geibo/Beiersdorf            | Eucerinum W/O-Grundlage            | 83730208WA | 1        |
| Geibo/Beiersdorf            | Eucerinum W/O-Grundlage            | 83730308WA | 1        |
| Gephepharm/VDL              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 81399A     | 1        |
| Gladerma/Ebert              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme   | V072       | 1        |
| GP GmbH/Spangro             | Neribas <sup>®</sup> Creme         | Y018FF     | 1        |
| GP Grenzach Produktions...  | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY0203H    | 1        |
| GP Grenzach Produktion/P... | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY01673    | 1        |
| HÄLSA Pharma GmbH ; INF...  | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 1        |
| Hans Karre/ Pönix           | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 20003      | 1        |
| Hans Karrer / Anzag         | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 16004      | 1        |
| Hans Karrer GmbH/Krieger    | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | LOT19009   | 1        |
| Hans Karrer GmbH            | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 19011      | 1        |
| Hans Karrer GmbH            | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 20007      | 1        |
| Hans Karrer GmbH            | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 20013      | 1        |
| Hans Karrer GmbH            | Hans Karrer Lipocreme MikroS...    | LOT20005   | 1        |
| Hans Karrer/Alliance        | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 17003      | 2        |
| Hans Karrer/Alliance        | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 17009      | 1        |
| Hans Karrer/Gehe            | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 17002      | 20       |
| Hans Karrer/Phoe            | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 17011      | 1        |
| Hans Karrer/Phoe            | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | LOT18005   | 1        |
| hans Karrer/phönix          | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 18010      | 2        |
| Hans karrer                 | Hans Karrer Lipocreme MikroS...    | 19001      | 1        |
| hans karrer                 | Hans Karrer Lipocreme MikroS...    | 19005      | 1        |
| Hans Karrer                 | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 20003      | 1        |
| Hans Karrer                 | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 20007      | 1        |
| HansKarrer/Phoenix          | Hans Karrer Lipocreme MikroS...    | 19004      | 1        |
| HansKarrer/Phönix           | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 19004      | 1        |
| HansKarrer/Sanacorp         | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 19011      | 1        |
| HansKarrer/Sanacorp         | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 20007      | 1        |
| HansKarrer/Sanacorp         | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | LOT20007   | 1        |
| hanskarrer                  | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 17005      | 1        |
| hanskarrer                  | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 17007      | 2        |
| hanskarrer                  | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | 19009      | 1        |
| hanskarrer                  | Hans Karrer Lipolotion Mikro...    | LOT17005   | 1        |
| Hedinger/Noweda             | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion       | 169310     | 1        |
| Hedinger/Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 82405A     | 1        |
| Hedinger                    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 74398A     | 1        |
| Ichthyol/Phönix             | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion       | LOTT043    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                           | Charge     | Spektren |
|----------------------------|------------------------------------|------------|----------|
| Ichthyol/Sanacorp          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 24221A     | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft      | Eucerinum W/O-Grundlage            | 80330108WA | 1        |
| Infecto Pharm              | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 1        |
| Infecto/Phönix             | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 2        |
| InfectoPharm/Pönix         | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 1        |
| InfectoPharm /AEP          | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 2        |
| Infectopharm/AHD           | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 4        |
| Infectopharm/Alliance      | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 4        |
| Infectopharm/Fiebig        | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 1        |
| Infectopharm/Gehe          | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 2        |
| Infectopharm/Gehe          | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme | S0315081   | 1        |
| Infectopharm/Kehr          | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 1        |
| Infectopharm/noweda        | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 1        |
| Infectopharm/Noweda        | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 5        |
| InfectoPharm/Noweda        | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 3        |
| Infectopharm/Phoenix       | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 2        |
| Infectopharm/Phönix        | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 8        |
| infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 1        |
| Infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 7        |
| InfectoPharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 15       |
| InfectoPharma/Alliance ... | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 2        |
| InfectoPharma/Noweda       | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 1        |
| Infetopharm                | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme |            | 1        |
| Insel                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme     | 72378A     | 1        |
| Intendis / Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Creme         | 21076A     | 1        |
| Intendis / Sanacorp        | Neribas <sup>®</sup> Creme         | 24105A     | 1        |
| Intendis GmbH              | Neribas <sup>®</sup> Creme         | 24089A     | 1        |
| Jena/Alliance              | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY023J5    | 1        |
| Jenapharm / Gehe           | Neribas <sup>®</sup> Creme         | 34104C     | 1        |
| Jenapharm / Gehe           | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY023J5    | 1        |
| Jenapharm / Gehe           | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY02L84    | 1        |
| Jenapharm / Noweda         | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY02H20    | 2        |
| Jenapharm / Sanacorp       | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY02804    | 1        |
| Jenapharm /Noweda          | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY00C34    | 1        |
| Jenapharm/ G               | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY01KK7    | 1        |
| Jenapharm/ Noweda          | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY00216    | 1        |
| Jenapharm/ Noweda          | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY01TCN    | 1        |
| Jenapharm/                 | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY005HT    | 2        |
| Jenapharm/                 | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY01KK7    | 1        |
| Jenapharm/Alliance         | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY001HS    | 1        |
| Jenapharm/Alliance         | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY006LX    | 1        |
| Jenapharm/Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY005HT    | 1        |
| Jenapharm/Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY006KY    | 1        |
| Jenapharm/Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY01KK7    | 1        |
| Jenapharm/gehe             | Neribas <sup>®</sup> Creme         | yy02805    | 1        |
| Jenapharm/Krieger          | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY02805    | 1        |
| Jenapharm/Krieger          | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY02H20    | 1        |
| Jenapharm/Noweda           | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY000C3    | 2        |
| Jenapharm/Noweda           | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY00XEF    | 2        |
| Jenapharm/Noweda           | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY014NJ    | 2        |
| Jenapharm/Noweda           | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY01CXP    | 2        |
| Jenapharm/Phoenix          | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY023J5    | 1        |
| Jenapharm/Phoenix          | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY02L84    | 1        |
| Jenapharm/Phokd            | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY0203H    | 2        |
| Jenapharm/Phönix           | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY02H20    | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Creme         | 33100C     | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY01K94    | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY0203H    | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY0277H    | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Creme         | YY02805    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                                     | Charge   | Spektren |
|------------------------------|----------------------------------------------|----------|----------|
| Jenapharm                    | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY02H20  | 1        |
| jenne artesan                | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme             | GLWWW5   | 1        |
| Jenne                        | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme             | GWWL1    | 1        |
| Jenne                        | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme             | S041     | 1        |
| Jenne                        | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion                 | T011     | 1        |
| Karo Pharma AB               | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04FEJ  | 1        |
| Karo Pharma                  | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04EYL  | 2        |
| KARo Pharma                  | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04EYL  | 1        |
| Karo Pharma                  | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04F1K  | 1        |
| Karo/Jenne                   | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04FEJ  | 1        |
| Karo/Jenne                   | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04FEK  | 2        |
| Karo/Jenne                   | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04FEL  | 1        |
| Karopharm/Krieger            | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY0431K  | 1        |
| KARRER/ E                    | Hans Karrer Lipolotion Mikro...              | L0T17002 | 1        |
| Kehr/Galderma                | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | T029     | 1        |
| Kirchstrasse                 | Hans Karrer Lipocreme MikroS...              | 17001    | 1        |
| Klindwort Apotheke Rath...   | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme             | 8F075A   | 1        |
| KOKO direkt                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L036L20  | 2        |
| KOKO GmbH & Co KG            | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L036I18  | 2        |
| KOKO GmbH & Co KG            | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L036I18  | 2        |
| KOKO GmbH & Co KG            | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L036I18  | 1        |
| KOKO GmbH & Co KG            | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L062H18  | 6        |
| KOKO GmbH & Co. KG           | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L018D16  | 1        |
| KOKO GmbH & Co. KG           | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L054B16  | 1        |
| koko GmbH EK: EUR 38,30 /... | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L008F17  | 1        |
| Koko GmbH&Co KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L038J16  | 1        |
| KoKo GmbH&Co.KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L013K16  | 3        |
| KoKo GmbH&Co.KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L016D17  | 3        |
| KoKo GmbH&Co.KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L027T19  | 1        |
| KoKo GmbH&Co.KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L030A18  | 2        |
| KoKo GmbH&Co.KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L030G18  | 1        |
| KoKo GmbH&Co.KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L035K17  | 1        |
| KOKO GmbH&Co.KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L075G19  | 1        |
| KoKo GmbH&Co.KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L030G18  | 2        |
| KoKo GmbH&Co.KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L034C18  | 1        |
| KoKo GmbH/KoKo GmbH          | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         |          | 1        |
| KoKo GmbH/KoKo GmbH          | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | 11090E19 | 1        |
| KOKo GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | 801010   | 1        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L002B19  | 5        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L003E16  | 1        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L004K18  | 4        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L005A14  | 1        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L008K17  | 5        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L010E17  | 10       |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L014C20  | 4        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L015H20  | 5        |
| Koko GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L019H17  | 1        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L019H17  | 5        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | 1028c18  | 5        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L030L16  | 3        |
| Koko GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L031A14  | 1        |
| Koko GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L031D18  | 1        |
| Koko GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L033J17  | 3        |
| Koko GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L035F17  | 1        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L042E18  | 5        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L050I18  | 5        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | 1053f18  | 3        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L012G19  | 3        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L034F21  | 4        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L035L19  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                     | Charge       | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------------------|--------------|----------|
| KOKO GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | 1o74s19      | 2        |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L009F21      | 2        |
| KoKo                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L014C16      | 1        |
| KOKO                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L031A14      | 1        |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L034F21      | 1        |
| KoKo                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L035L19      | 1        |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L083S21      | 3        |
| Kremer                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme               | 71367A       | 3        |
| Krieger                    | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | 3388         | 1        |
| krieger                    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme               | 92436A       | 1        |
| Lamotte / Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme               | 34247A       | 1        |
| Leo Pharma/Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY043TY      | 1        |
| Leo Pharma/Krieger         | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY0431J      | 1        |
| LEO Pharma/Phönix          | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY0431K      | 1        |
| LEO Pharma/Phönix          | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04EYL      | 1        |
| Leo Pharma/Sanacorp        | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY02H20      | 1        |
| Leo Pharma                 | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | yy0431ik     | 4        |
| Leo Pharma                 | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | yy0431j      | 1        |
| Leo Pharma                 | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY0431K      | 1        |
| Leo Pharma                 | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | yy04EYL      | 1        |
| Leo Pharma                 | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04EYL      | 2        |
| Leo Pharma                 | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04FEJ      | 1        |
| LEO/Jenne                  | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY043TY      | 1        |
| LEO/Jenne                  | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY04EYL      | 3        |
| Leopharm                   | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY02TTH      | 1        |
| Leyh GmbH                  | Dermatest Basis Salbe                        | 121217       | 1        |
| Neribas/Jenne              | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY0431J      | 1        |
| Neribas/Jenne              | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY0431K      | 3        |
| Neribas                    | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY006KY      | 1        |
| Neribas                    | Neribas <sup>®</sup> Creme                   | YY02TTH      | 4        |
| Nestle Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme              | 311839       | 1        |
| Nestle Skin /Sanacorp      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 310709       | 1        |
| Nestlé Skin Health/ Gehe   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 323580       | 1        |
| Nestle Skin Health/ Now... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 305489       | 1        |
| Nestle Skin Health/ Now... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 314142       | 1        |
| Nestle Skin Health/Gald... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 319844       | 1        |
| Nestle Skin Health/Gehe    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 174756       | 1        |
| Nestle Skin Health/Kehr    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 319844       | 1        |
| Nestle Skin Health/Noweda  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 305489       | 2        |
| Nestle Skin Health/Phönix  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 303485       | 1        |
| Nestle Skin Health/Phönix  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 311839       | 1        |
| Nestle Skin Health/Sana... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 319344       | 1        |
| Nestle Skin Health         | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion                 | 169310       | 1        |
| Nestle Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 174756       | 1        |
| Nestle skin health         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 174966       | 1        |
| Nestle Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 310709       | 1        |
| Nestle Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 312417       | 1        |
| Nestle Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio          | 318209       | 2        |
| Nestle Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 319748       | 1        |
| Nestle Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 320973       | 1        |
| Nestle Skin                | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 324788       | 1        |
| NestléSkinHealth/Phönix    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 308637       | 1        |
| NestléSkinHealth/Phönix    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 312417       | 1        |
| NestléSkinHealth/Phönix    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | 327343       | 1        |
| Noweda Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 83730308WA   | 1        |
| Noweda/ Galderma           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme              | V112180607EL | 1        |
| Noweda/Actavis             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme      | 90118        | 2        |
| Noweda/BDF                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 51630108WA   | 1        |
| Noweda/Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 83730308WA   | 1        |
| Noweda/Beiersdorf          | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 94930108     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                                  | Charge     | Spektren |
|------------------|-------------------------------------------|------------|----------|
| noweda/chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 52306A     | 1        |
| Noweda/Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 73386A     | 1        |
| Noweda/Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 82410A     | 1        |
| Noweda/Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 84424A     | 1        |
| Noweda/Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 94448A     | 1        |
| Noweda/Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 174756     | 1        |
| Noweda/Galderma  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | T091       | 2        |
| Noweda/Galderma  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | V121       | 1        |
| Noweda/Jenapharm | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY00C35    | 2        |
| Noweda/Jenapharm | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY00PF1    | 1        |
| Noweda/Leopharm  | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY02H20    | 1        |
| Noweda           | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme        |            | 2        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | 1120114    | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 1449A      | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 1453A      | 2        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 1455A      | 2        |
| Noweda           | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 146735     | 1        |
| Noweda           | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion              | 169310     | 1        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | 1769017    | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 2459A      | 1        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 305489     | 1        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 311839     | 2        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 312811     | 2        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 319844     | 1        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 327343     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 3461A      | 2        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | 50627      | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 63980A     | 1        |
| Noweda           | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 72630108WA | 4        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 81399A     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 81404A     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 82405A     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 82410A     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 83411A     | 2        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 83412A     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 83413A     | 1        |
| Noweda           | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730208WA | 2        |
| Noweda           | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 83730308WA | 1        |
| Noweda           | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 8373C208WA | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 84417A     | 4        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 84418A     | 3        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 84424A     | 3        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 91425A     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92434A     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92435A     | 2        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92436A     | 4        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92440A     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92441A     | 1        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92442A     | 2        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 93103A     | 4        |
| Noweda           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 93447A     | 1        |
| Noweda           | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930108   | 2        |
| Noweda           | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930208   | 2        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | 9767001    | 1        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | 9769004    | 1        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | 9769030    | 2        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | L0T50876   | 1        |
| Noweda           | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion              | L0T50932   | 1        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | R261       | 1        |
| Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | V051       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                                  | Charge     | Spektren |
|------------------------------|-------------------------------------------|------------|----------|
| P&M Cosmetics GmbH & Co. ... | Dermatest Basis Salbe                     | 280821     | 1        |
| p&M Cosmetics GmbH           | Dermatest Basis Salbe                     | 270623     | 1        |
| P&M Cosmetics/AEP            | Dermatest Basis Salbe                     | 270623     | 1        |
| P&M Cosmetics/Alliance ...   | Dermatest Basis Salbe                     | 152241     | 1        |
| P&M Cosmetics/Alliance       | Dermatest Basis Salbe                     | 160820     | 1        |
| P&M Cosmetics/Anzag          | Dermatest Basis Salbe                     | 122631     | 1        |
| P&M Cosmetics/Anzag          | Dermatest Basis Salbe                     | 40622      | 1        |
| P&M Cosmetics/Fiebig         | Dermatest Basis Salbe                     | 280821     | 2        |
| P&M Cosmetics/Fiebig         | Dermatest Basis Salbe                     | 40622      | 1        |
| p&m cosmetics/gehe           | Dermatest Basis Salbe                     | 200419     | 1        |
| P&M Cosmetics                | Dermatest Basis Salbe                     | 210915     | 1        |
| P&M Cosmetics                | Dermatest Basis Salbe                     | 260820     | 2        |
| P&M/Alliance                 | Dermatest Basis Salbe                     | 121217     | 1        |
| P&M/Alliance                 | Dermatest Basis Salbe                     | 190317     | 1        |
| P&M/Alliance                 | Dermatest Basis Salbe                     | 260820     | 2        |
| P&M                          | Dermatest Basis Salbe                     | 241115     | 1        |
| Persano/Gehe                 | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 57792      | 1        |
| Ph.Eur.8.0                   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 41830108WA | 1        |
| Phoenix / Bios Medical       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 329498     | 1        |
| Phoenix WE 13.04.17 -7,...   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 63353A     | 2        |
| Phoenix WE: 08.11.17 10...   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 71372A     | 1        |
| Phoenix WE: 09.10.17 50...   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 71368A     | 1        |
| Phoenix/actavis              | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148460     | 1        |
| Phoenix/Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 33246A     | 1        |
| Phoenix/Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 61333A     | 1        |
| Phoenix/Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 64358A     | 1        |
| Phoenix/Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 73387A     | 1        |
| Phoenix/Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 74091A     | 1        |
| Phoenix/Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 81399A     | 1        |
| Phoenix/Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 91098A     | 1        |
| Phoenix/Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 92101A     | 1        |
| Phoenix/Galderma             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | 50567      | 1        |
| Phoenix/Galderma             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | T012       | 1        |
| Phoenix/Nestle Skin Hea...   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 324788     | 1        |
| Phoenix/Spirig               | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | M015       | 1        |
| Phoenix/Spirig               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | N041       | 1        |
| Phoenix/Spirig               | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | N044       | 1        |
| Phoenix                      | Dermatest Basis Salbe                     | 260820     | 1        |
| Phoenix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | 3094       | 1        |
| Phoenix                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 319748     | 1        |
| Phoenix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | 3229       | 1        |
| Phoenix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | 3378       | 1        |
| Phoenix                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 52069A     | 1        |
| Phoenix                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 53331A     | 1        |
| Phoenix                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 54332A     | 1        |
| Phoenix                      | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930208   | 1        |
| Phoenix                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | N105       | 1        |
| Phoenix                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | S091       | 1        |
| Phoenix                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | S138       | 2        |
| Phoenix                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | S148       | 1        |
| Phoenix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY02L84    | 3        |
| Phoenix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY08H20    | 1        |
| Phönix / Jenapharm           | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY01FX3    | 1        |
| Phönix /Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 81402A     | 1        |
| Phönix Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 93443A     | 3        |
| Phönix Fontapharm            | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme          | 101601     | 1        |
| phönix WE: 28.08.17 EK...    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 64365A     | 2        |
| Phönix/ Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 91425A     | 1        |
| Phönix/ Nestle Skin Hea...   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 314142     | 1        |
| Phönix/Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 91097A     | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                                  | Charge     | Spektren |
|-----------------------------|-------------------------------------------|------------|----------|
| Phönix/Chiesi               | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 92100A     | 2        |
| Phönix/Fontapharm           | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme          | GRWW2      | 1        |
| Phönix/Galderma             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | 9767005    | 1        |
| Phönix/Galderma             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | S023       | 1        |
| Phönix/Nestle Skin Health   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 314603     | 1        |
| Phönix/Sanofi               | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme          | 9F0874     | 1        |
| Phönix/Sanofi               | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme          | 0F095A     | 1        |
| Phönix/Spirig               | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | N034       | 1        |
| PHÖNIX                      | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme        |            | 1        |
| Phönix                      | Hans Karrer Lipolotion Mikro...           | 20007      | 1        |
| phönix                      | Dermatest Basis Salbe                     | 270623     | 1        |
| Phönix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | 3139       | 1        |
| Phönix                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 319844     | 1        |
| Phönix                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 322344     | 1        |
| Phönix                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 324788     | 1        |
| PHÖNIX                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 62343A     | 1        |
| PHÖNIX                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 73386A     | 1        |
| Phönix                      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | 767003     | 1        |
| Phönix                      | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme          | 7F072A     | 2        |
| Phönix                      | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 80330108WA | 1        |
| Phönix                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 81404A     | 1        |
| Phönix                      | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme          | 8F076A     | 1        |
| PHÖNIX                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 91098A     | 1        |
| Phönix                      | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930108   | 1        |
| Phönix                      | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme          | GLWD3      | 1        |
| PHÖNIX                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | T063       | 1        |
| Phönix                      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | V011       | 1        |
| PHÖNIX                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | V039       | 1        |
| PHÖNIX                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | V105       | 1        |
| Phönix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY0431J    | 1        |
| Phönix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY04EYL    | 1        |
| Phönix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY04FEJ    | 1        |
| PhönixWE:3.02.2017 EK...    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 63350A     | 1        |
| Puren / Gehe                | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 174292     | 1        |
| Puren / Phönix              | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 169357     | 1        |
| Puren / Phönix              | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 171872     | 1        |
| Puren / Phönix              | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 174418     | 1        |
| Puren / Phönix              | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 20101760   | 1        |
| Puren Ph./Gehe              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 131118     | 1        |
| Puren Pharm/Phoenix         | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 120119     | 1        |
| Puren Pharm/Phoenix         | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 130319     | 1        |
| Puren Pharm/Phoenix         | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 241118     | 2        |
| Puren Pharm/Phönix          | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 1311118    | 1        |
| Puren Pharm/Phönix          | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 251118     | 10       |
| Puren Pharm/Phönix          | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 261118     | 12       |
| Puren Pharma / Phönix       | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 251118     | 2        |
| Puren Pharma / Sanacorp     | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 170180     | 5        |
| PUREN Pharma GmbH & CoKG... | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 90118      | 1        |
| Puren Pharma GmbH / Kehr    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 131118     | 2        |
| Puren Pharma GmbH / Lie...  | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 90118      | 2        |
| Puren Pharma GmbH/Phoenix   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 120319     | 1        |
| Puren Pharma GmbH           | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 131118     | 2        |
| Puren Pharma GmbH           | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 13118      | 1        |
| Puren Pharma/ Sanacorp      | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 180125     | 2        |
| Puren Pharma/Noweda         | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 90118      | 1        |
| Puren Pharma/Spangro        | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 174292     | 2        |
| Puren Pharma                | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 120319     | 1        |
| Puren Pharma                | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 169357     | 1        |
| Puren Pharma                | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 180126     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                  | Charge       | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------------|--------------|----------|
| Puren PharmaGmbH/Noweda    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 20118        | 2        |
| Puren/ Alliance            | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 261118       | 1        |
| Puren/AHCA                 | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 164225       | 1        |
| Puren/Noweda               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 120319       | 2        |
| Puren/Noweda               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 20118        | 1        |
| Puren/Phoenix              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 130118       | 1        |
| Puren/Phoenix              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 130319       | 1        |
| Puren/Phoenix              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 261118       | 1        |
| Puren                      | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 169356       | 1        |
| Puren                      | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 251118       | 1        |
| Roche/AHD                  | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 142620       | 1        |
| Römerapo.                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | R011         | 2        |
| Rondell Apotheke           | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 51630108WA   | 1        |
| Sanacoro W.E:01.03.18 ...  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 72378A       | 1        |
| Sanacoro W.E:01.03.18 ...  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 72379A       | 2        |
| Sanacorp /100ml            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 72382A       | 2        |
| Sanacorp EK:8,07 EUR...    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 64363A       | 1        |
| Sanacorp EK:8,07 EUR...    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 64364A       | 1        |
| sanacorp / Nestle          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 174800       | 1        |
| Sanacorp / Wolff           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 82A05A       | 1        |
| Sanacorp /Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 84418A       | 1        |
| Sanacorp W.E: 02.02.18 ... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 72377A       | 1        |
| Sanacorp WE 22.02.17 -7... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 63351A       | 3        |
| Sanacorp WE 25.02.17 -1... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | L0TS122      | 2        |
| SANACORP/ PUREN Pharma     | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 174292       | 1        |
| SANACORP/ Puren            | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 120319       | 1        |
| SANACORP/ Puren            | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 20118        | 2        |
| Sanacorp/Beiersdorf        | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 80330108WA   | 3        |
| Sanacorp/Beiersdorf        | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930108     | 1        |
| Sanacorp/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 312417       | 1        |
| Sanacorp/Nestlé Skin Care  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 318718       | 1        |
| Sanacorp/Nestlé Skin Care  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 320973       | 1        |
| Sanacorp                   | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme        |              | 2        |
| Sanacorp                   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 12015/110/12 | 1        |
| Sanacorp                   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 140113       | 1        |
| Sanacorp                   | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 20101760     | 1        |
| Sanacorp                   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 210612       | 1        |
| Sanacorp                   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 335695       | 1        |
| Sanacorp                   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 51112        | 1        |
| Sanacorp                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 53327A       | 1        |
| Sanacorp                   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 70512        | 1        |
| Sanacorp                   | Dermatest Basis Salbe                     | 70615        | 1        |
| Sanacorp                   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 72630108WA   | 1        |
| Sanacorp                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | 769013       | 6        |
| Sanacorp                   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 80330108WA   | 1        |
| Sanacorp                   | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 82092A       | 2        |
| Sanacorp                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 83412A       | 1        |
| Sanacorp                   | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 84096        | 1        |
| SANACORP                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 84417A       | 2        |
| Sanacorp                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 91426A       | 2        |
| SANACORP                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme            | 92435A       | 1        |
| Sanacorp                   | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 94930208     | 1        |
| Sanacorp                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | LOTN011      | 1        |
| Sanacorp                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | LOTN016      | 1        |
| Sanacorp                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | LOTV071      | 1        |
| Sanacorp                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | M027         | 1        |
| Sanacorp                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | N011         | 1        |
| Sanacorp                   | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY0431J      | 3        |
| Sanofi / Gehe              | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme          | 4F046A       | 1        |
| Sanofi / Phönix            | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme          | 8F082A       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                          | Charge  | Spektren |
|---------------------------|-----------------------------------|---------|----------|
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 94090A  | 1        |
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 9F087A  | 1        |
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 9F090A  | 3        |
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | f092A   | 1        |
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | F092A   | 2        |
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | F096A   | 1        |
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | F098B   | 1        |
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | F92A    | 1        |
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 0F094A  | 1        |
| Sanofi / Phönix           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 0F096A  | 2        |
| Sanofi /Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | F098A   | 1        |
| Sanofi Aventis/Sanacorp   | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 9F089A  | 1        |
| Sanofi Aventis            | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 4F046A  | 1        |
| Sanofi/Alliance           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | F096A   | 1        |
| Sanofi/AllianceHealthcare | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | F091A   | 2        |
| Sanofi/Anzag              | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 5F051A  | 1        |
| Sanofi/Anzag              | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 5F056A  | 1        |
| Sanofi/Gehe               | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 4F050A  | 1        |
| Sanofi/Noweda             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 5F056A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 4F046A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 5F051A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 7F069A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 7F071A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 7F073A  | 2        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F074A  | 2        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F075A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F076A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F078A  | 2        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F079A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F080A  | 3        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F081A  | 2        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F082A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F082B  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F083A  | 3        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F084A  | 3        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 9F086A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 9F087A  | 1        |
| Sanofi/Phönix             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 9F089A  | 1        |
| Sanofi/Sanacorp           | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 7F071A  | 1        |
| Sanofi                    | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 4F046A  | 1        |
| Sanofi                    | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 8F084A  | 4        |
| Sanofi                    | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | F092A   | 1        |
| Sanofi                    | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | F096A   | 1        |
| Sanofi                    | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 0F092A  | 1        |
| Sanofi-Aventis/Gehe       | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 5F051A  | 1        |
| Sanofi-Aventis/Phönix     | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme  | 6F065A  | 1        |
| Sino Phyto                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 74394A  | 1        |
| Sino Phyto                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 92436A  | 2        |
| Spangropharm              | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme  | 1016022 | 1        |
| Spangropharm              | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme  | 101603  | 1        |
| Spangropharm              | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme  | 52002   | 1        |
| Spangropharm              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme    | 82093A  | 1        |
| Spangropharm              | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme  | GLWD5   | 3        |
| Spangropharm              | Neribas <sup>®</sup> Creme        | YY043TY | 1        |
| Spierig Pharma AG/ Anzag  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | L0TN034 | 1        |
| Spierig Pharma AG/ Anzag  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | L0TR013 | 1        |
| Spierig/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | R014    | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N086    | 1        |
| Spirig (Galderma)         | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | T011    | 1        |
| Spirig (Galderma)         | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | T012    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                            | Charge    | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------|----------|
| Spirig (Galderma)          | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T061      | 1        |
| Spirig (Galderma)          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | V011      | 2        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 813993/09 | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 813993/10 | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 813994/09 | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | LOTN021   | 2        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | LOTN043   | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | M017      | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | M042      | 3        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | M182      | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | N018      | 3        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | N032      | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N034      | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | N041      | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | N018      | 1        |
| Spirig / Galderma / Anzag  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169010    | 1        |
| Spirig / Galderma / Anzag  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170615    | 1        |
| Spirig / Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N011      | 1        |
| Spirig / Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N035      | 1        |
| Spirig / Sanacorp          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R041      | 1        |
| Spirig / Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | LOTN021   | 2        |
| Spirig / Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | LOTN044   | 1        |
| Spirig / Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | LOTR012   | 1        |
| Spirig / Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R012      | 1        |
| Spirig Pharma / Allianc... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R044      | 3        |
| Spirig Pharma / Noweda     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S141      | 1        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | N018      | 1        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | N041      | 1        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | N041      | 1        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R011      | 4        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R023      | 8        |
| Spirig Pharma AG/GEHE      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | R011      | 1        |
| Spirig Pharma AG/GEHE      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R012      | 1        |
| Spirig Pharma AG           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 813993/12 | 1        |
| Spirig Pharma AG           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | M042      | 1        |
| Spirig Pharma AG           | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | N041      | 1        |
| Spirig Pharma AG           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | R025      | 5        |
| Spirig Pharma AG           | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | V082      | 1        |
| Spirig Pharma Europe GmbH  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R026      | 1        |
| Spirig Pharma/ G           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | S053      | 1        |
| Spirig Pharma/ Noweda      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N042      | 2        |
| Spirig Pharma/Gehe         | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    |           | 1        |
| Spirig Pharma/Phoenix      | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | T043      | 2        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 170615    | 2        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 174756    | 2        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 305489    | 3        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50782     | 2        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 813993/10 | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 813994/09 | 2        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | LON014    | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | LOTK131   | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | LOTN013   | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | M134      | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N011      | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N013      | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N044      | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S122      | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | T021      | 1        |
| Spirig Pharma              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | V012      | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V053      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                            | Charge    | Spektren |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------|----------|
| Spirig Pharma            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V082      | 1        |
| Spirig Pharma            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V141      | 2        |
| Spirig/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S225      | 1        |
| Spirig/AHD               | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | L0TN041   | 1        |
| Spirig/AHD               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | lotno86   | 1        |
| Spirig/AHD               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | M017      | 1        |
| Spirig/AHD               | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | M025      | 1        |
| Spirig/AHD               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | M041      | 2        |
| Spirig/AHD               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | M085      | 1        |
| Spirig/AHD               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | N018      | 2        |
| Spirig/AHD               | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | N041      | 1        |
| Spirig/AHD               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | N058      | 1        |
| Spirig/ AllianceHC       | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S021      | 3        |
| Spirig/ Anzag            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | L0TM041   | 1        |
| Spirig/ Anzag            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N035      | 1        |
| Spirig/ Anzag            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R011      | 1        |
| Spirig/ Anzag            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | S023      | 1        |
| Spirig/ Anzag            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | S031      | 1        |
| Spirig/ Fiebig           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N013      | 1        |
| Spirig/ Fiebig           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S143      | 1        |
| Spirig/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R146      | 1        |
| Spirig/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R156      | 2        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    |           | 3        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | L0TR031   | 2        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | M012      | 1        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | M102      | 2        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | M146      | 1        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | M182      | 1        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R012      | 1        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R026      | 1        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R114      | 1        |
| Spirig/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R262      | 1        |
| Spirig/ Gehe             | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S041      | 1        |
| Spirig/ Kehr             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V038      | 1        |
| Spirig/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 50782     | 1        |
| Spirig/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | N043      | 3        |
| Spirig/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | N061      | 1        |
| Spirig/ Otto             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 50627     | 1        |
| Spirig/ Phoenix          | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | M042      | 2        |
| Spirig/ Phoenix          | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | M065      | 4        |
| Spirig/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 4622      | 1        |
| Spirig/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R012      | 2        |
| Spirig/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | R013      | 1        |
| Spirig/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | R014      | 1        |
| Spirig/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R033      | 1        |
| Spirig/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | R042      | 1        |
| Spirig/ Würmtal-Apotheke | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R145      | 2        |
| spirig                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     |           | 1        |
| Spirig                   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 169838    | 1        |
| spirig                   | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | 4622      | 1        |
| Spirig                   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | 50450     | 1        |
| spirig                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | 813993/10 | 1        |
| spirig                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | 813994/09 | 1        |
| Spirig                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | K013      | 1        |
| Spirig                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | K021      | 1        |
| Spirig                   | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | L0TR011   | 1        |
| Spirig                   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | L0TT057   | 1        |
| spirig                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    | M014      | 2        |
| spirig                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | M016      | 4        |
| spirig                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     | M017      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                          | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------|----------|
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | M034        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | M041        | 6        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | M042        | 2        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | M091        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | M142        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | N018        | 4        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | N021        | 5        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | N021        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | N034        | 2        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | N043        | 2        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | N043        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | N045        | 2        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N058        | 3        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | N061        | 3        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N123        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N013        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | N014        | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | N035        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N086        | 1        |
| Spirig                    | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion      | R011        | 2        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | R012        | 3        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | R012        | 4        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | R013        | 2        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | R013        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | R014        | 2        |
| Spirig                    | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion      | R023        | 2        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R037        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | r042        | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | R042        | 9        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R047        | 1        |
| spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | s025        | 1        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | S025        | 6        |
| Spirig                    | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion      | S041        | 2        |
| Spirig                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T149        | 1        |
| SpirigPharm/Noweda        | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion      | LOT50932    | 1        |
| SpirigPharma              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion      | S041        | 1        |
| Sprig (Galderma)/ G       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S123        | 1        |
| Spring Pharma AG/Sanacorp | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 318628      | 2        |
| Spirig / Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme  | S041        | 5        |
| St. Martin/Taoasis        | Basiscreme Taoasis                | 180924-8114 | 1        |
| Taoasis GmbH/ Taoasis     | Basiscreme Taoasis                | 190916-9182 | 1        |
| Taoasis GmbH              | Basiscreme Taoasis                | 190206-9030 | 1        |
| Taoasis GmbH              | Basiscreme Taoasis                | 1911259290  | 1        |
| Taoasis GmbH              | Basiscreme Taoasis                | 191125-9290 | 1        |
| Taoasis GmbH              | Basiscreme Taoasis                | 200303-9344 | 1        |
| Taoasis GmbH              | Basiscreme Taoasis                | 200708-0079 | 1        |
| Taoasis GmbH              | Basiscreme Taoasis                | 201028-0197 | 1        |
| Taoasis/Phoenix           | Basiscreme Taoasis                | 180718-7100 | 1        |
| Taoasis/Sanacorp          | Basiscreme Taoasis                | 170317-7031 | 3        |
| Taoasis/Sanacorp          | Basiscreme Taoasis                | 170517-7100 | 2        |
| Taoasis/Sanacorp          | Basiscreme Taoasis                | 171127-7290 | 10       |
| Taoasis/Sanacorp          | Basiscreme Taoasis                | 180515-8030 | 1        |
| Taoasis/Sanacorp          | Basiscreme Taoasis                | 1807187100  | 1        |
| Taoasis/Sanacorp          | Basiscreme Taoasis                | 180924-8114 | 1        |
| Taoasis                   | Basiscreme Taoasis                | 150219-4350 | 1        |
| Taoasis                   | Basiscreme Taoasis                | 150326-5079 | 1        |
| Taoasis                   | Basiscreme Taoasis                | 160201-6027 | 1        |
| Taoasis                   | Basiscreme Taoasis                | 161124-6322 | 1        |
| Taoasis                   | Basiscreme Taoasis                | 170110-6322 | 1        |
| Taoasis                   | Basiscreme Taoasis                | 170317-7031 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                         | Charge              | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------|---------------------|----------|
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis               | 170517-7100         | 1        |
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis               | 171127-7290         | 1        |
| taoasis                    | Basiscreme Taoasis               | 180307-8030         | 1        |
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis               | 181204-8333         | 1        |
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis               | 190920-9182A        | 1        |
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis               | 200303-9344         | 1        |
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis               | 200708-0079         | 1        |
| THC/ Phönix Pharma Eink... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 129880              | 1        |
| THC/Noweda                 | Fabitol <sup>®</sup> Basis Creme | 1016022             | 1        |
| WE Sanacorp                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 61341A              | 1        |
| WE: Phoenix 07.10.2016 ... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 61340A              | 1        |
| WE: Phoenix 23.09.2016 ... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 61339A              | 1        |
| WE:Phönix28.07.2016 E...   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 61336A              | 1        |
| Wolff/ Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 810201              | 1        |
| Wolff/Gehe                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 64365A-20171106Ma10 | 1        |
| Wolff/Gehe                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme   | 71366A              | 1        |
| Wolff                      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | S031                | 1        |

- 9315 Spektren von 968 *Apo-Ident*-Kunden aus 3276 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Fertigprodukte* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrophile Fertigprodukte* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 3800            | 0              | 21 545          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 2382            | 118            | 20 052          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3562            | 160            | 9283            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Fertigprodukte* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9614 %) | 100,0000 % (> 99,8421 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9478 %) | 95,2800 % (> 95,1600 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9281 %) | 95,7012 % (> 95,6206 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30634     | 30634              | 0,00                      | 38,99                           |
| 30635     | 30635              | 0,00                      | 34,97                           |
| 30713     | 30713              | 0,00                      | 37,20                           |
| 30722     | 30722              | 0,00                      | 30,81                           |
| 30725     | 30725              | 0,00                      | 39,37                           |
| 30726     | 30726              | 0,00                      | 35,88                           |
| 30732     | 30732              | 0,00                      | 40,58                           |
| 30733     | 30733              | 0,00                      | 33,56                           |
| 30775     | 30775              | 0,00                      | 39,88                           |
| 30828     | 30828              | 0,00                      | 20,95                           |
| 30845     | 30845              | 0,00                      | 33,79                           |
| 30993     | 30993              | 0,00                      | 43,38                           |
| 31041     | 31041              | 0,00                      | 20,43                           |
| 31050     | 31050              | 0,00                      | 42,78                           |
| 31058     | 31058              | 0,00                      | 41,73                           |
| 31061     | 31061              | 0,00                      | 42,54                           |
| 31066     | 31066              | 0,00                      | 30,63                           |
| 31067     | 31067              | 0,00                      | 39,29                           |
| 31068     | 31068              | 0,00                      | 26,89                           |
| 31070     | 31070              | 0,00                      | 19,18                           |
| 31072     | 31072              | 0,00                      | 39,98                           |
| 31082     | 31082              | 0,00                      | 59,79                           |
| 31085     | 31085              | 0,00                      | 40,63                           |
| 31088     | 31088              | 0,00                      | 46,91                           |
| 31089     | 31089              | 0,00                      | 46,03                           |
| 31095     | 31095              | 0,00                      | 41,67                           |
| 31102     | 31102              | 0,00                      | 26,89                           |
| 31115     | 31115              | 0,00                      | 22,06                           |
| 31234     | 31234              | 0,00                      | 34,22                           |
| 31236     | 31236              | 0,00                      | 38,02                           |
| 31280     | 31280              | 0,00                      | 45,12                           |
| 31281     | 31281              | 0,00                      | 30,12                           |
| 31307     | 31307              | 0,00                      | 27,70                           |
| 31308     | 31308              | 0,00                      | 46,03                           |
| 31309     | 31309              | 0,00                      | 48,87                           |
| 31511     | 31511              | 0,00                      | 32,77                           |
| 31520     | 31520              | 0,00                      | 49,24                           |
| 31535     | 31535              | 0,00                      | 35,78                           |
| 31539     | 31539              | 0,00                      | 21,12                           |
| 31576     | 31576              | 0,00                      | 60,43                           |
| 31578     | 31578              | 0,00                      | 29,34                           |
| 31627     | 31627              | 0,00                      | 19,34                           |
| 31730     | 31730              | 0,00                      | 26,57                           |
| 31761     | 31761              | 0,00                      | 26,61                           |
| 31772     | 31772              | 0,00                      | 19,84                           |
| 31869     | 31869              | 0,00                      | 32,21                           |
| 31870     | 31870              | 0,00                      | 45,02                           |
| 31873     | 31873              | 0,00                      | 26,55                           |
| 31874     | 31874              | 0,00                      | 40,21                           |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 31950            | 31950                          | 0,00                                 | 19,94                                      |
| 32177            | 32177                          | 0,00                                 | 32,84                                      |
| 32178            | 32178                          | 0,00                                 | 42,16                                      |
| 32767            | 32767                          | 0,00                                 | 30,37                                      |
| 32916            | 32916                          | 0,00                                 | 41,97                                      |
| 32997            | 32997                          | 0,00                                 | 40,55                                      |
| 33039            | 33039                          | 0,00                                 | 19,86                                      |
| 33194            | 33194                          | 0,00                                 | 25,07                                      |
| 33195            | 33195                          | 0,00                                 | 25,80                                      |
| 33207            | 33207                          | 0,00                                 | 45,84                                      |
| 33208            | 33208                          | 0,00                                 | 33,90                                      |
| 33213            | 33213                          | 0,00                                 | 25,92                                      |
| 33221            | 33221                          | 0,00                                 | 41,69                                      |
| 33270            | 33270                          | 0,00                                 | 40,95                                      |
| 33636            | 33636                          | 0,00                                 | 44,79                                      |
| 33737            | 33737                          | 0,00                                 | 24,36                                      |
| 33793            | 33793                          | 0,00                                 | 32,63                                      |
| 33968            | 33968                          | 0,00                                 | 41,74                                      |
| 33969            | 33969                          | 0,00                                 | 41,43                                      |
| 34043            | 34043                          | 0,00                                 | 49,25                                      |
| 34044            | 34044                          | 0,00                                 | 21,63                                      |
| 34117            | 34117                          | 0,00                                 | 33,50                                      |
| 34119            | 34119                          | 0,00                                 | 23,89                                      |
| 34359            | 34359                          | 0,00                                 | 40,38                                      |
| 34360            | 34360                          | 0,00                                 | 31,93                                      |
| 35149            | 35149                          | 0,00                                 | 13,68                                      |
| 35502            | 35502                          | 0,00                                 | 25,48                                      |
| 35504            | 35504                          | 0,00                                 | 27,32                                      |
| 35573            | 35573                          | 0,00                                 | 22,30                                      |
| 35583            | 35583                          | 0,00                                 | 38,35                                      |
| 35585            | 35585                          | 0,00                                 | 42,15                                      |
| 35586            | 35586                          | 0,00                                 | 42,75                                      |
| 35813            | 31576                          | 7,99                                 | 56,15                                      |
| 36037            | 36037                          | 0,00                                 | 29,73                                      |

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 | <b>Immortelleöl</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30450-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Immortelleöl; Oleum helichrysum italicum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Immortelleöl            | 4     | 2     | 4     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lemongrasöl                    | 13,49                  | —                              |
| Melissenöl                     | 14,73                  | —                              |
| Ingweröl                       | 15,91                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl             | 21,48                  | —                              |
| Cistrosenöl                    | 31,43                  | —                              |
| Myrtenöl                       | 31,45                  | —                              |
| Zedernholzöl                   | 33,53                  | —                              |
| Kamille, blau (etherisches Öl) | 35,01                  | —                              |
| Spearmintöl                    | 39,34                  | —                              |
| Zirbelkieferöl                 | 41,75                  | —                              |
| Patchouli Öl                   | 43,77                  | —                              |
| Majoranöl                      | 45,92                  | —                              |
| Zypressenöl                    | 45,95                  | —                              |
| Karottensamenöl                | 46,98                  | —                              |
| Ysopöl                         | 48,27                  | —                              |
| Manukaöl                       | 48,89                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge                  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|-------------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Immortelleöl | 00324A27                | 34383     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Immortelleöl | L24113D-113148BAG90451  | 31138     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Immortelleöl | L24415DN-122092BAG90451 | 32069     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Immortelleöl | 114717DNJ-137           | 33727     | 40       | entfällt   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 165 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge          | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|-----------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Immortelleöl | L17716DN-126770 | 32975     | 40       |
| Taoasis   | Immortelleöl | L17716DN-124955 | 33021     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge          | Spektren |
|-----------|--------------|-----------------|----------|
| Taoasis   | Immortelleöl | L03111DN        | 1        |
| Taoasis   | Immortelleöl | L14717DNJ-132   | 1        |
| Taoasis   | Immortelleöl | L14717DNJ-3017  | 1        |
| Taoasis   | Immortelleöl | L38914DN-118878 | 2        |

- 13 032 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4446 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Immortelleöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 25 165          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 0              | 13 032          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9338 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31138     | 31138                  | 0,00                         | 24,82                              |
| 32069     | 32069                  | 0,00                         | 21,34                              |
| 33727     | 33727                  | 0,00                         | 29,21                              |
| 34383     | 34383                  | 0,00                         | 26,79                              |

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 | Ingweröl                                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30451-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Ingweröl; Oleum zingiber officinalis; Zingiber officinalis oleum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ingweröl                | 4     | 1     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cistrosenöl              | 17,73                  | —                              |
| Zedernholzöl             | 17,85                  | —                              |
| Lemongrasöl              | 20,07                  | —                              |
| Ysopöl                   | 20,31                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl       | 23,68                  | —                              |
| Majoranöl                | 24,41                  | —                              |
| Angelikawurzelöl         | 26,53                  | —                              |
| Myrtenöl                 | 27,44                  | —                              |
| Immortelleöl             | 34,23                  | —                              |
| Zypressenöl              | 35,82                  | —                              |
| Karottensamenöl          | 37,27                  | —                              |
| Spearmintöl              | 37,76                  | —                              |
| Schafgarbenöl            | 39,84                  | —                              |
| Fichtennadelöl           | 40,11                  | —                              |
| Weihrauchöl              | 43,66                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl            | 45,07                  | —                              |
| Weißtannenöl             | 46,48                  | —                              |
| Patchouli Öl             | 46,56                  | —                              |
| Kamillenöl, marokkanisch | 50,25                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Ingweröl | 00552A27              | 34407     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ingweröl | 130114-110686BAG90451 | 30958     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ingweröl | 40592A-112718BAG90451 | 31142     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ingweröl | 1431020-124656        | 32270     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|--------|-----------|----------|
| Bombastus | Ingweröl | 300690 | 32569     | 40       |
| Bombastus | Ingweröl | 300690 | 33014     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.



| Lieferant | Substanz | Charge     | Spektren |
|-----------|----------|------------|----------|
| Taoasis   | Ingweröl | 6454-92725 | 1        |

- 13 036 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4449 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ingweröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 13 036          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9799 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30958     | 30958              | 0,00                      | 20,31                           |
| 31142     | 31142              | 0,00                      | 17,85                           |
| 32270     | 32270              | 0,00                      | 29,08                           |
| 34407     | 34407              | 0,00                      | 31,15                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kamille, blau (etherisches Öl)</b>                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33811-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Kamille, blau (etherisches Öl)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe        | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| Kamille, blau (etherisches Öl) | 4     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* 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 *Kamille, blau (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Bergamottöl     | 20,01                  | —                              |
| Spearmintöl     | 33,82                  | —                              |
| Lemongrasöl     | 41,80                  | —                              |
| Karottensamenöl | 42,85                  | —                              |
| Patchouli Öl    | 49,71                  | —                              |
| Majoranöl       | 51,92                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Kamille, blau (e...) | 00888G25  | 33811     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Kamille, blau (e...) | 00715L25  | 33963     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamille, blau (e...) | 934       | 33825     | 30       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamille, blau (e...) | 2132-1981 | 33952     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben

stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 25 195 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                       | Charge     | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|--------------------------------|------------|--------------------|----------|
| Primavera | Kamille, blau (etherisches Öl) | 00139C26   | 34167              | 40       |
| Taoasis   | Kamille, blau (etherisches Öl) | 100477-850 | 33824              | 40       |
| Taoasis   | Kamille, blau (etherisches Öl) | 934        | 33825 <sup>†</sup> | 10       |

- 23 431 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Kamille, blau (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Lieferant        | Substanz                       | Charge    | Spektren |
|------------------|--------------------------------|-----------|----------|
| Primavera/Noweda | Kamille, blau (etherisches Öl) | 229H27    | 1        |
| Taoasis/Taoasis  | Kamille, blau (etherisches Öl) | 2132-1981 | 1        |

- 13 035 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4448 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamille, blau (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 150             | 0              | 25 195          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 67              | 23             | 23 431          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 13 035          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 74,4444 % (> 71,1111 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9511 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33811     | 33811              | 0,00                      | 49,71                           |
| 33825     | 33825              | 0,00                      | 22,73                           |
| 33952     | 33952              | 0,00                      | 24,91                           |
| 33963     | 33963              | 0,00                      | 50,51                           |

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 | <b>Kamillenöl, marokkanisch</b>                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30844-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Kamillenöl, marokkanisch; Oleum ormenis multicaulis; Ormenis multicaulis oleum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Kamillenöl, marokkanisch | 3     | 3     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* 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 *Kamillenöl, marokkanisch* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Thymianöl, weiss | 29,06                  | —                              |
| Cistroseöl       | 40,53                  | —                              |
| Majoranöl        | 42,47                  | —                              |
| Angelikawurzelöl | 45,35                  | —                              |
| Korianderöl      | 51,17                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Kamillenöl, maro... | 140124-116959  | 31579     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamillenöl, maro... | 6121017-122184 | 31841     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamillenöl, maro... | 1629-124596    | 32269     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|----------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Kamillenöl, marokkanisch | 6982-1074109BAC90451 | 30844     | 40       |
| Taoasis   | Kamillenöl, marokkanisch | 1629-125295          | 32480     | 40       |
| Taoasis   | Kamillenöl, marokkanisch | 1814-126707          | 33020     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|-----------------|--------------------------|-------------|----------|
| Taoasis/Taoasis | Kamillenöl, marokkanisch | 1814-127407 | 1        |
| Taoasis/Taoasis | Kamillenöl, marokkanisch | 2022-960    | 1        |
| Taoasis/Taoasis | Kamillenöl, marokkanisch | 5081-8452   | 1        |
| Taoasis         | Kamillenöl, marokkanisch | 6159-93239  | 1        |
| Taoasis         | Kamillenöl, marokkanisch | 6631-104465 | 1        |

- 13 032 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4445 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamillenöl, marokkanisch* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 106             | 14             | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3               | 2              | 13 032          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 88,3333 % (> 85,8333 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9338 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31579     | 31579             | 0,00                      | 37,72                           |
| 31841     | 31841             | 0,00                      | 39,73                           |
| 32269     | 32269             | 0,00                      | 49,01                           |

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 | <b>Kamillenöl, röm.</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31254-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Kamillenöl, röm.

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kamillenöl, röm.        | 4     | 1     | 9     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* 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 *Kamillenöl, röm.* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Salbeiöl           | 24,16                  | —                              |
| Ysopöl             | 33,55                  | —                              |
| Cistrosenöl        | 33,69                  | —                              |
| Rosmarin Campheröl | 35,91                  | —                              |
| Zedernholzöl       | 42,95                  | —                              |
| Niaouliöl          | 53,41                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 34561-112874   | 31254     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-119823 | 31686     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 2033-843       | 33989     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 111119-8815    | 35538     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 25 145 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 8941-125875 | 32796     | 40       |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 8941-125875 | 32978     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz         | Charge         | Spektren |
|-----------|------------------|----------------|----------|
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1511-122183    | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1638-123706    | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-116753 | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-118138 | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-119451 | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-121467 | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1930-126600    | 7        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 2033-3091      | 5        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 8941-125875    | 1        |

- 13 018 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4441 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamillenöl, röm.* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 63              | 17             | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 0              | 13 018          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 78,7500 % (> 75,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9253 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31254     | 31254              | 0,00                      | 35,80                           |
| 31686     | 31686              | 0,00                      | 37,39                           |
| 33989     | 33989              | 0,00                      | 33,55                           |
| 35538     | 35538              | 0,00                      | 24,16                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Karottensamenöl</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31555-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Karottensamenöl; Oleum daucus carota

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Karottensamenöl         | 3     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Majoranöl        | 21,26                  | —                              |
| Teebaumöl        | 27,33                  | —                              |
| Lemongrasöl      | 28,00                  | —                              |
| Patchouli Öl     | 39,91                  | —                              |
| Thymianöl, weiss | 46,41                  | —                              |
| Ingweröl         | 55,60                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge              | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|---------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Karottensamenöl | 937-117443          | 31555     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Karottensamenöl | 1775-125361BAG90451 | 32812     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Karottensamenöl | 3496IN-K08          | 34282     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Karottensamenöl | 26058-119083BAG90451 | 31636     | 60       |
| Taoasis   | Karottensamenöl | 2037                 | 33995     | 40       |
| Taoasis   | Karottensamenöl | 1775-125361BAG90451  | 33203     | 40       |

- 23 381 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist.



Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Karottensamenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 23 381          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31555     | 31555              | 0,00                      | 34,60                           |
| 32812     | 32812              | 0,00                      | 64,03                           |
| 34282     | 34282              | 0,00                      | 58,81                           |

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 | <b>Kreuzkümmelöl</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30449-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Kreuzkümmelöl; Oleum cuminum cyminum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kreuzkümmelöl           | 2     | 2     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* 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 *Kreuzkümmelöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz    | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------|------------------------|--------------------------------|
| Weihrauchöl | 131,71                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 130910-113031BAG90451 | 31141     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 51764-124375          | 32267     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 51764-124375          | 32904     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 225 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|-------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 2016109952-127656 | 33841     | 40       |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 2016109952-128855 | 33873     | 40       |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 51764-124375      | 32266     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz      | Charge              | Spektren |
|----------------|---------------|---------------------|----------|
| Taoasis/Noweda | Kreuzkümmelöl | 51764-124373BAG9045 | 1        |
| Taoasis        | Kreuzkümmelöl | 104723-298          | 1        |
| Taoasis        | Kreuzkümmelöl | 121217-111221       | 1        |
| Taoasis        | Kreuzkümmelöl | 24081-106027        | 1        |

- 13 033 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4446 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kreuzkümmelöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 25 225          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3               | 1              | 13 033          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9619 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9367 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31141     | 31141              | 0,00                      | 139,00                          |
| 32267     | 32267              | 0,00                      | 136,52                          |
| 32904     | 32904              | 0,00                      | 141,72                          |

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 | La Roche-Posay Cold Cream Naturel                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30829-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Cold Cream Naturel

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe           | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| La Roche-Posay Cold Cream Naturel | 3     | 2     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Stomahesive® Adhäsivpaste | 50,36                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant      | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay C... | 54J01P | 30829     | 40       | entfällt   |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay C... | 54K31P | 31074     | 40       | entfällt   |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay C... | 54LN1P | 31765     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.



**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant      | Substanz                        | Charge | Proben-ID | Spektren |
|----------------|---------------------------------|--------|-----------|----------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54M51P | 33262     | 40       |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54P61P | 33984     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge    | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|-----------|----------|
| Gehe                       | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54M91P    | 1        |
| La Roche-Posay             | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54M01P    | 1        |
| La Roche-Posay             | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54M11P    | 1        |
| La Roche-Posay             | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54M91P    | 1        |
| Mea-SanacorpWE10.02.201... | La Roche-Posay Cold Cream Na... | LOT54M91P | 1        |

- 13 032 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4446 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| Typ C | 0              | 5               | 0              | 13 032          |

Die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9338 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30829     | 30829              | 0,00                      | 79,38                           |
| 31074     | 31074              | 0,00                      | 82,81                           |
| 31765     | 31765              | 0,00                      | 82,32                           |

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 | <b>La Roche-Posay Toleriane</b>                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30827-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Toleriane

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| La Roche-Posay Toleriane | 3     | 2     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Eucerinum W/O-Grundlage                        | 17,69                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme             | 21,32                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio            | 22,60                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber              | 23,68                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic      | 24,02                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis                             | 27,50                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic           | 27,62                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme        | 28,92                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Lotio                 | 29,41                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio              | 29,80                  | —                              |
| Lipoderm <sup>®</sup> Lotion                   | 31,53                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                         | 35,11                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Creme                 | 35,31                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Creme                     | 39,58                  | —                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber             | 42,29                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Hautmilch                  | 42,59                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflege Lotio            | 42,69                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic Plus | 43,20                  | —                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Gesichtscreme MED     | 46,44                  | —                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Augenlidcreme MED     | 46,79                  | —                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme               | 53,88                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant      | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay T... | 54J901 | 30827     | 40       | entfällt   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay T... | 54K500 | 31094     | 40       | entfällt   |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay T... | 54N201 | 32563     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 225 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant      | Substanz                 | Charge | Proben-ID | Spektren |
|----------------|--------------------------|--------|-----------|----------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay Toleriane | 54N600 | 32759     | 40       |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay Toleriane | 54P401 | 33983     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz                 | Charge  | Spektren |
|------------------|--------------------------|---------|----------|
| Caelo            | La Roche-Posay Toleriane | 54J500  | 1        |
| Gehe             | La Roche-Posay Toleriane | 54P802  | 4        |
| Roche Posay/Gehe | La Roche-Posay Toleriane | 54R1011 | 1        |
| Roche/AHD        | La Roche-Posay Toleriane | 54J800  | 1        |

- 13 030 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4446 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Toleriane* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 25 225          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 1              | 13 030          |

Die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9619 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9305 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30827     | 30827              | 0,00                      | 30,92                           |
| 31094     | 31094              | 0,00                      | 25,20                           |
| 32563     | 32563              | 0,00                      | 30,59                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Lachsöl</b>                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33088-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Lachsöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Lachsöl                 | 3     | 3     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* 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 *Lachsöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Balm Bio Nature | 45,96                  | —                              |
| Arganöl         | 48,31                  | —                              |
| Zedernholzöl    | 74,76                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Lachsöl  | 170345   | 33088     | 40       | 20170213*  |
| Caelo     | Lachsöl  | 173079   | 34225     | 40       | 20171116*  |
| Caelo     | Lachsöl  | 21004006 | 36160     | 40       | 20211216*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*. Diese Proben 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.

weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 25 225 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*.
- 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     | Lachsöl  | 182524   | 34341     | 40       |
| Caelo     | Lachsöl  | 20000795 | 35034     | 40       |
| Caelo     | Lachsöl  | 21003192 | 35788     | 50       |

- 23 391 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lachsöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 120             | 0              | 25 225          |
| Typ B | 0              | 130             | 0              | 23 391          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9619 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33088     | 33088              | 0,00                      | 45,96                           |
| 34225     | 34225              | 0,00                      | 51,87                           |
| 36160     | 36160              | 0,00                      | 53,21                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Latschenkiefernöl</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31542-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Latschenkiefernöl; Oleum pini pumilionis; Pini pumilionis aetherolum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Latschenkiefernöl       | 4     | 3     | 6     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* 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 *Latschenkiefernöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Spearmintöl      | 20,66                  | —                              |
| Angelikawurzelöl | 21,50                  | —                              |
| Zirbelkieferöl   | 34,29                  | —                              |
| Fichtennadelöl   | 36,56                  | —                              |
| Wacholderbeeröl  | 38,76                  | —                              |
| Weißtannenöl     | 42,76                  | —                              |
| Kiefernadelöl    | 44,11                  | —                              |
| Ingweröl         | 44,75                  | —                              |
| Cistroseöl       | 48,69                  | —                              |
| Weihrauchöl      | 49,78                  | —                              |
| Citronenöl       | 52,29                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 586-116867   | 31542     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 25599-120877 | 31689     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8783-127273  | 32937     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 11148-1980   | 34109     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 145 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Primavera | Latschenkiefernöl | 00386M26    | 34377     | 40       |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8783-125163 | 32811     | 40       |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 13260-3453  | 34290     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.
- 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 |
|-----------------|-------------------|-------------|----------|
| Taoasis/Taoasis | Latschenkiefernöl | 25599120877 | 1        |
| Taoasis         | Latschenkiefernöl | 11148-1980  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 6635-122703 | 1        |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8238-124968 | 1        |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8238-126318 | 1        |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8783-125163 | 5        |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8783-127332 | 2        |

- 13 025 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4443 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Latschenkiefernöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 103             | 17             | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 9               | 3              | 13 025          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 85,8333 % (> 83,3333 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9271 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31542     | 31542                  | 0,00                         | 29,88                              |
| 31689     | 31689                  | 0,00                         | 30,32                              |
| 32937     | 32937                  | 0,00                         | 21,50                              |
| 34109     | 34109                  | 0,00                         | 29,45                              |

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 | <b>Lemongrasöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30661-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Lemongrasöl; Cymbopogonis aetheroleum; Lemongrass bio

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Lemongrasöl             | 5     | 3     | 19    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* 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 *Lemongrasöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Patchouli Öl       | 27,51                  | —                              |
| Karottensamenöl    | 30,16                  | —                              |
| Melissenöl         | 30,74                  | —                              |
| Immortelleöl       | 32,11                  | —                              |
| Zypressenöl        | 32,55                  | —                              |
| Majoranöl          | 33,85                  | —                              |
| Ingweröl           | 39,08                  | —                              |
| Teebaumöl          | 39,98                  | —                              |
| Myrtenöl           | 41,60                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl | 47,14                  | —                              |
| Zedernholzöl       | 49,39                  | —                              |
| Cistrosenöl        | 53,71                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Bombastus | Lemongrasöl | 263571        | 30661     | 40       | entfällt   |
| Bombastus | Lemongrasöl | 278923        | 31185     | 40       | entfällt   |
| Bombastus | Lemongrasöl | 278526        | 31187     | 40       | entfällt   |
| Bombastus | Lemongrasöl | 20003469      | 36040     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Lemongrasöl | 130930-116754 | 31549     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 25 125 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|-------------|-----------|----------|
| Bombastus | Lemongrasöl | 294338      | 33012     | 40       |
| Primavera | Lemongrasöl | 00536M26    | 34370     | 40       |
| Taoasis   | Lemongrasöl | 1448-127048 | 32977     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz    | Charge         | Spektren |
|--------------------|-------------|----------------|----------|
| Bombastus          | Lemongrasöl | 17001236       | 1        |
| Bombastus          | Lemongrasöl | 270423         | 1        |
| Bombastus          | Lemongrasöl | 308065         | 1        |
| Caelo              | Lemongrasöl | 17004202       | 1        |
| Primavera/Sanacorp | Lemongrasöl | 484A25         | 1        |
| Primavera          | Lemongrasöl | 11401144       | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 104373-11249   | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 130930-115336  | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 13131-112982   | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1448-126624    | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1448-128742    | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1448-507       | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1663-125423    | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 17004202       | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1777-2776      | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 18988-125876   | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 532897-111140  | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 6093-6119      | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 8911011-121890 | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | FFL457-123568  | 1        |

- 13 017 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4431 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lemongrasöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 25 125          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 20              | 0              | 13 017          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9251 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30661     | 30661              | 0,00                      | 30,74                           |
| 31185     | 31185              | 0,00                      | 29,84                           |
| 31187     | 31187              | 0,00                      | 27,51                           |
| 31549     | 31549              | 0,00                      | 32,56                           |
| 36040     | 36040              | 0,00                      | 31,88                           |

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 | <b>Liniment-Salben</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30731-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Liniment-Salben; Amciderm<sup>®</sup> Basiscreme; Excipial<sup>®</sup> U Hydrolotio; Nourivan<sup>™</sup> Antiox

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Liniment-Salben         | 10    | 4     | 40    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* 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 *Liniment-Salben* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezepturgrundlage | 10,18                  | —                              |
| Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber                | 10,57                  | —                              |
| Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5             | 14,85                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                            | 17,41                  | —                              |
| Wofacutan Waschlotion                             | 19,04                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme         | 21,23                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis                                | 23,15                  | —                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber                | 30,86                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme                | 32,63                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber                 | 32,85                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Lotio                    | 36,44                  | —                              |
| Eucerinum W/O-Grundlage                           | 38,85                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio               | 40,58                  | —                              |
| Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme                  | 40,76                  | —                              |
| Fenistil <sup>®</sup> Gel                         | 41,57                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic              | 48,09                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic         | 50,55                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant        | Substanz                        | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|---------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Almirall         | Amciderm <sup>®</sup> Basisc... | 313311 | 31509     | 60       | entfällt   |
| Almirall         | Amciderm <sup>®</sup> Basisc... | 313311 | 31628     | 75       | entfällt   |
| Almirall         | Amciderm <sup>®</sup> Basisc... | 650341 | 33502     | 40       | entfällt   |
| Galderma Labo... | Excipial <sup>®</sup> U Hydr... | 331554 | 35469     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U Hydr... | M016   | 30731     | 40       | entfällt   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                        | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|---------------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydr... | M063             | 31073     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydr... | N013             | 31279     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydr... | R014             | 31536     | 60       | entfällt   |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox   | 14C11-T09-010959 | 31495     | 60       | entfällt   |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox   | 1503258          | 31958     | 45       | entfällt   |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox   | 1703842          | 33789     | 30       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 530 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 24815 Spektren aus insgesamt 515 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 265 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- 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 |
|---------------|------------------------------------|---------|--------------------|----------|
| Almirall      | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 538331  | 32758              | 40       |
| Almirall      | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 822351  | 34365              | 40       |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | S061    | 33206              | 40       |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | V052    | 33981              | 40       |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 1503258 | 31958 <sup>†</sup> | 15       |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 1503258 | 32778              | 40       |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 1503258 | 32822              | 40       |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 1703842 | 33789 <sup>†</sup> | 10       |

- 23 256 Spektren aus insgesamt 503 Chargen von 206 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 69 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- 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 |
|----------------------------|------------------------------------|----------|----------|
| Allmiral/Gehe              | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 418321   | 1        |
| Almirall Hermal GmbH       | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 538331   | 1        |
| Almirall/Alliance          | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 650341   | 1        |
| Almirall/Phönix            | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 12161    | 1        |
| Almirall/Phönix            | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 538331   | 3        |
| Almirall/Phönix            | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 822351   | 2        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | L0TR092  | 1        |
| Fagron                     | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 150325   | 1        |
| Fagron                     | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 1503258  | 3        |
| Fagron                     | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 23102017 | 1        |
| Galderma International ... | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 346815   | 1        |
| Galderma International/... | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | V042     | 1        |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 318208   | 1        |
| Galderma/ Fiebig           | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | L0TV022  | 1        |
| Galderma/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | L0TR053  | 1        |
| Galderma/ Phoenix/ 07.1... | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 302972   | 1        |
| Galderma/ Phoenix/ 09.0... | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 327533   | 1        |
| Galderma/Alliance          | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 50723    | 1        |
| Galderma/Alliance          | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | T072     | 2        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 50723    | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | S014     | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 164957   | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | R054     | 1        |
| Galderma/P                 | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | V051     | 1        |
| galderma/phönix            | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 327533   | 1        |
| galderma/phönix            | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 332020   | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | T013     | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | V011     | 1        |
| galderma/sanacorp          | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 331554   | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 1107483  | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 172481   | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 302972   | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 306123   | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 315815   | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 318203   | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 50857    | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | L0TR054  | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | T011     | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | V042     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                           | Charge  | Spektren |
|----------------------------|------------------------------------|---------|----------|
| Galderna/Sanacorp          | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 340781  | 1        |
| Nestlé Skin Health / Sa... | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 324614  | 1        |
| Nestle Skin Health/ Now... | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 324614  | 1        |
| Nestle Skin Health/ San... | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 331554  | 1        |
| Nestlé Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 315815  | 1        |
| Nestlé Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 331554  | 1        |
| Nestle/ Phönix             | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 331554  | 2        |
| Netslé Skin Health/Gehe    | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 324614  | 1        |
| Noweda                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | S061    | 1        |
| Phoenix/Spirig             | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | M016    | 1        |
| Phönix, Galderma, 09.04... | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 317160  | 1        |
| Phönix                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 331554  | 1        |
| PHÖNIX                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 50593   | 1        |
| PHÖNIX                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | V051    | 1        |
| SANACORP                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 172141  | 1        |
| Spirig Pharma AG/ NOWEDA   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | L0TN022 | 1        |
| Spirig Pharma AG/Noweda    | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | R054    | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | N033    | 1        |
| Spirig/Gehe                | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | R054    | 3        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | N013    | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | N013    | 1        |

- 12 968 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4414 Chargen von 149 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Liniment-Salben* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 530             | 0              | 24 815          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 230             | 35             | 23 201          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 67              | 2              | 12 818          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9615 %) | 100,0000 % (> 98,8679 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9490 %) | 86,7925 % (> 85,6604 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9127 %) | 97,1014 % (> 92,7536 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30731     | 30731              | 0,00                      | 10,90                           |
| 31073     | 31073              | 0,00                      | 10,59                           |
| 31279     | 31279              | 0,00                      | 10,50                           |
| 31495     | 31495              | 0,00                      | 21,17                           |
| 31509     | 31509              | 0,00                      | 30,65                           |
| 31536     | 31536              | 0,00                      | 10,77                           |
| 31628     | 31628              | 0,00                      | 30,45                           |
| 31958     | 31958              | 0,00                      | 22,13                           |
| 33502     | 33502              | 0,00                      | 32,53                           |
| 33789     | 33789              | 0,00                      | 20,76                           |
| 35469     | 35469              | 0,00                      | 9,86                            |

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 | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005426-2022-09-10                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe           | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 2     | 2     | 11    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%* 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 *Lygal® Kopfsalbe N 3%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lygal® Salbengrundlage    | 38,52                  | –                              |
| Stomahesive® Adhäsivpaste | 54,50                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Taurus    | Lygal® Kopfsalbe... | 124311 | 31049     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal® Kopfsalbe... | 143710 | 31763     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 245 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.



**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                          | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------------------|--------|-----------|----------|
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 160732 | 32763     | 40       |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 181802 | 34127     | 40       |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 160732 | 33261     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%*.
- 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 |
|---------------|-----------------------------------|--------|----------|
| Almirall/GEHE | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 174924 | 1        |
| Almirall/GEHE | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 184027 | 2        |
| Almirall/GEHE | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 184028 | 1        |
| Almirall/GEHE | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 193815 | 1        |
| Almirall/Otto | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 182913 | 1        |
| Almirall      | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 174928 | 1        |
| Almirall      | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 181908 | 1        |
| Anzag/Gehe    | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 202512 | 1        |
| Caelo         | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 181909 | 1        |
| Fagron        | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 181905 | 1        |
| Taurus Pharma | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 134507 | 1        |

- 13 025 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4439 Chargen von 151 weiteren Substanzen.



Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 25 245          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 13 025          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9620 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9271 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31049     | 31049              | 0,00                      | 38,52                           |
| 31763     | 31763              | 0,00                      | 38,67                           |

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 | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31014-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe            | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 3     | 2     | 33    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* 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 *Lygal® Salbengrundlage* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lygal® Kopfsalbe N 3%     | 20,03                  | —                              |
| Stomahesive® Adhäsivpaste | 38,22                  | —                              |
| Asche Basis® Fettsalbe    | 112,61                 | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Taurus    | Lygal® Salbengru... | 121302P | 31014     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal® Salbengru... | 154841  | 32749     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal® Salbengru... | 164201  | 32772     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal® Salbengru... | 164201  | 33244     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal® Salbengru... | 164201  | 33297     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 25 145 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                           | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------------|---------|-----------|----------|
| Almirall  | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174104  | 33988     | 40       |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 124904P | 31704     | 60       |

- 23 421 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 96 Spektren von 39 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage*.
- 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 |
|----------------------------|------------------------------------|--------|----------|
| Allmiral/Noweda            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202504 | 2        |
| Almiral / Gehe             | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175007 | 4        |
| Almiral / Gehe             | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182905 | 2        |
| Almiral / Gehe             | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202503 | 1        |
| Almiral/ Phönix            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174106 | 1        |
| Almirall Hermal GmbH/No... | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 192701 | 1        |
| almirall Hermal GmbH       | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 192701 | 1        |
| Almirall Hermal GmbH       | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202503 | 1        |
| Almirall Hermal GmbH       | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202504 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                           | Charge   | Spektren |
|----------------------------|------------------------------------|----------|----------|
| Almirall/ Gehe             | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175008   | 2        |
| Almirall/Fiebig            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202503   | 1        |
| almirall/gehe              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174106   | 1        |
| Almirall/GEHE              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182903   | 1        |
| Almirall/Gehe              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182904   | 1        |
| Almirall/Gehe              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202504   | 1        |
| Almirall/GE-HH             | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202503   | 1        |
| Almirall/Noweda            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175008   | 1        |
| Almirall/Noweda            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182903   | 1        |
| Almirall/Phoenix           | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182904   | 1        |
| Almirall/Phoenix           | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202101   | 1        |
| Almirall/Sanacorp          | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 213602   | 1        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174106   | 2        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175007   | 2        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175008   | 1        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182001   | 2        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182002   | 1        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182903   | 2        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182904   | 3        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 184607   | 2        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 193202   | 2        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202102   | 2        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202503   | 1        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202504   | 4        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 211301   | 1        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 213602   | 1        |
| Caelo                      | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141601P  | 1        |
| Caelo                      | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 154841   | 1        |
| Caelo                      | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174106   | 1        |
| Caelo                      | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182903   | 1        |
| Caelo                      | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 202504   | 1        |
| Finteler Apotheke          | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 1704011  | 1        |
| Gehe/ Almirall             | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182904   | 1        |
| Phoenix WE: 08.11.17 20... | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 172803_2 | 1        |
| Phönix/Almirall            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182904   | 1        |
| Sanacorp/Almirall          | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175008   | 1        |
| TAUROS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage |          | 1        |
| TAUROS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 124803   | 1        |
| TAUROS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141601P  | 1        |
| Taurus / Gehe              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 1704011  | 1        |
| Taurus Pharma / Gehe       | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401T  | 1        |
| Taurus Pharma GmbH         | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 164803   | 1        |
| Taurus Pharma GmbH         | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 172803_2 | 1        |
| Taurus Pharma/Jenne        | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 1728031  | 1        |
| Taurus Pharma/Jenne        | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 193202   | 2        |
| Taurus Pharma              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401P  | 1        |
| Taurus Pharma              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401T  | 2        |
| Taurus Pharma              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141601P  | 4        |
| TAURUS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141602T  | 1        |
| TAURUS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 154841   | 1        |
| Taurus/ Phönix             | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401T  | 1        |
| Taurus/Alliance            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 1717021  | 1        |
| Taurus/Alliance            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 1717022  | 2        |
| Taurus/Phönix              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 154841   | 1        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 124803   | 2        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401T  | 2        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133402   | 1        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141601T  | 1        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141603   | 2        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 18121705 | 1        |

- 12 941 Spektren von 1003 *Apo-Ident*-Kunden aus 4416 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 23 421          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 94              | 2              | 12 941          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9229 %) | 97,9167 % (> 94,7917 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31014     | 31014              | 0,00                      | 21,52                           |
| 32749     | 32749              | 0,00                      | 25,97                           |
| 32772     | 32772              | 0,00                      | 31,37                           |
| 33244     | 33244              | 0,00                      | 27,75                           |
| 33297     | 33297              | 0,00                      | 23,39                           |



Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Majoranöl                                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30454-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Majoranöl; Majoranae aetheroleum; Oleum Majoranae

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Majoranöl               | 5     | 1     | 22    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* 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 *Majoranöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Karottensamenöl | 22,67                  | –                              |
| Teebaumöl       | 26,33                  | –                              |
| Lemongrasöl     | 50,91                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Majoranöl | 16170005              | 32819     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Majoranöl | 190992                | 34436     | 40       | 20190410*  |
| Taoasis   | Majoranöl | 130312-111991BAG90451 | 31137     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Majoranöl | 3701004-121123        | 32067     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Majoranöl | 1700187-3444          | 34275     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 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.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 25 125 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Majoranöl | 1838-125624 | 32478     | 40       |
| Caelo     | Majoranöl | 16170005    | 32919     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 35 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.
- 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 |
|-----------|-----------|----------|----------|
| Bombastus | Majoranöl | 278279   | 1        |
| Caelo     | Majoranöl | 12041602 | 7        |
| Caelo     | Majoranöl | 13041601 | 1        |
| Caelo     | Majoranöl | 13041603 | 2        |
| Caelo     | Majoranöl | 13041606 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz  | Charge         | Spektren |
|--------------|-----------|----------------|----------|
| Caelo        | Majoranöl | 13121301       | 1        |
| Caelo        | Majoranöl | 14198304       | 1        |
| Caelo        | Majoranöl | 14198305       | 1        |
| Caelo        | Majoranöl | 15051505       | 1        |
| Caelo        | Majoranöl | 18028305       | 1        |
| Taoasis/Gehe | Majoranöl | 29293-98717    | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 130312-111347  | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 130312-111870  | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 130910-116960  | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 130910-117430  | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1631-122347    | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1631-124621    | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1801859-7282   | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1838-127470    | 3        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1987-1387      | 3        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1987-767       | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 29293-98717    | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 3701004-119994 | 2        |

- 13 002 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4428 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Majoranöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 25 125          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 34              | 1              | 13 002          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9239 %) | 97,1429 % (> 88,5714 %)  |

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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31137     | 31137              | 0,00                      | 66,11                           |
| 32067     | 32067              | 0,00                      | 41,43                           |
| 32819     | 32819              | 0,00                      | 52,19                           |
| 34275     | 34275              | 0,00                      | 66,21                           |
| 34436     | 34436              | 0,00                      | 45,01                           |

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 | Mandarinenöl, grün                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33798-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Mandarinenöl, grün

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Mandarinenöl, grün      | 2     | 2     | 1     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Citronenöl       | 24,97                  | –                              |
| Limettenöl       | 29,04                  | –                              |
| Grapefruitöl Bio | 35,11                  | –                              |
| Orangenöl        | 48,98                  | –                              |
| Teebaumöl        | 67,14                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Mandarinenöl, grün | 00431E25 | 33798     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Mandarinenöl, grün | 00381H25 | 33806     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 265 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Mandarinenöl, grün | 00425M25 | 33960     | 40       |
| Primavera | Mandarinenöl, grün | 00350J26 | 34397     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Mandarinenöl, grün | 110776-2806 | 1        |

- 13 036 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4449 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mandarinenöl, grün* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 25 265          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 13 036          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9621 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9799 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33798     | 33798              | 0,00                      | 24,51                           |
| 33806     | 33806              | 0,00                      | 24,91                           |

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 | Manukaöl                                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31545-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Manukaöl; Oleum leptospermum scoparium

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Manukaöl                | 4     | 2     | 10    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* 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 *Manukaöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Vetiver Bourbon Öl        | 12,96                  | —                              |
| Myrtenöl                  | 36,58                  | —                              |
| Immortelleöl              | 38,40                  | —                              |
| Cistrosenöl               | 41,26                  | —                              |
| Lemongrasöl               | 42,36                  | —                              |
| Ysopöl                    | 47,62                  | —                              |
| Majoranöl                 | 47,83                  | —                              |
| Cardamom (etherisches Öl) | 49,66                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl             | 49,98                  | —                              |
| Lachsöl                   | 53,63                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Manukaöl | 1235-116650  | 31545     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Manukaöl | 14286-119821 | 31655     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Manukaöl | 83579-2408   | 33994     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Manukaöl | 5181-9263    | 35075     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 145 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|--------------|-----------|----------|
| Primavera | Manukaöl | 00476A27     | 34390     | 40       |
| Taoasis   | Manukaöl | 42798-125299 | 32799     | 40       |
| Taoasis   | Manukaöl | 42798-125299 | 33198     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz | Charge       | Spektren |
|-------------------|----------|--------------|----------|
| Canea Pharma GmbH | Manukaöl |              | 1        |
| Taoasis           | Manukaöl | 23694-122415 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge       | Spektren |
|-----------|----------|--------------|----------|
| Taoasis   | Manukaöl | 23694-123569 | 1        |
| Taoasis   | Manukaöl | 2501-3536    | 1        |
| Taoasis   | Manukaöl | 36968-121509 | 1        |
| Taoasis   | Manukaöl | 42798-125299 | 3        |
| Taoasis   | Manukaöl | 42798-126332 | 2        |
| Taoasis   | Manukaöl | 5181-9263    | 1        |
| Taoasis   | Manukaöl | 65261-127051 | 1        |
| Taoasis   | Manukaöl | 83579-2220   | 4        |
| Taoasis   | Manukaöl | 96134-2223   | 1        |
| Taoasis   | Manukaöl | 96134-2927   | 3        |

- 13 017 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4438 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manukaöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 20              | 0              | 13 017          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9251 %) | 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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31545     | 31545                  | 0,00                         | 34,10                              |
| 31655     | 31655                  | 0,00                         | 33,35                              |
| 33994     | 33994                  | 0,00                         | 25,37                              |
| 35075     | 35075                  | 0,00                         | 22,32                              |

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 | Melisse 30 % (etherisches Öl)                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33812-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Melisse 30 % (etherisches Öl)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-7517-9 | <i>Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe       | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| Melisse 30 % (etherisches Öl) | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Petitgrainöl             | 27,33                  | —                              |
| Neroliöl                 | 30,86                  | —                              |
| Thymianöl, weiss         | 37,61                  | —                              |
| Lavendelöl               | 39,46                  | —                              |
| Korianderöl              | 43,53                  | —                              |
| Spearmintöl              | 46,44                  | —                              |
| Wacholderbeeröl          | 47,43                  | —                              |
| Kamillenöl, marokkanisch | 51,01                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Melisse 30 % (et. ...) | 01029J25 | 33812     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Melisse 30 % (et. ...) | 00344A26 | 33962     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben

stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 25 265 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 30 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Melisse 30 % (etherisches Öl) | 00362G26 | 34297     | 30       |

- 23 491 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unter-

scheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melisse 30 % (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 25 265          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 30              | 0              | 23 491          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9621 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9502 %) | 100,0000 % (> 80,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33812     | 33812              | 0,00                      | 27,33                           |
| 33962     | 33962              | 0,00                      | 31,31                           |

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 | Melissenöl                                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33800-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Melissenöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Melissenöl              | 4     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lemongrasöl        | 10,00                  | —                              |
| Immortelleöl       | 15,72                  | —                              |
| Ingweröl           | 23,46                  | —                              |
| Zedernholzöl       | 33,10                  | —                              |
| Zypressenöl        | 34,26                  | —                              |
| Spearmintöl        | 34,57                  | —                              |
| Zirbelkieferöl     | 36,67                  | —                              |
| Cistroseöl         | 39,39                  | —                              |
| Myrtenöl           | 40,90                  | —                              |
| Patchouli Öl       | 42,38                  | —                              |
| Majoranöl          | 42,45                  | —                              |
| Karottensamenöl    | 43,51                  | —                              |
| Citronellöl        | 44,50                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl | 44,74                  | —                              |
| Teebaumöl          | 49,13                  | —                              |
| Limettenöl         | 49,40                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Melissenöl | 00720H25 | 33800     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Melissenöl | 00065E26 | 34166     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Melissenöl | 00026A27 | 34404     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Melissenöl | 640      | 33831     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 30 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Melissenöl | 00010J26 | 34298     | 30       |

- 23 491 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit



diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melissenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| Typ B | 0              | 30              | 0              | 23 491          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9502 %) | 100,0000 % (> 80,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33800     | 33800              | 0,00                      | 20,84                           |
| 33831     | 33831              | 0,00                      | 20,93                           |
| 34166     | 34166              | 0,00                      | 23,51                           |
| 34404     | 34404              | 0,00                      | 17,53                           |

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 | Myrrhenöl                                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30748-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Myrrhenöl; Oleum myrrha

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Myrrhenöl               | 3     | 2     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Orangenöl        | 49,33                  | –                              |
| Grapefruitöl Bio | 52,89                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Myrrhenöl | 30007-120958         | 31692     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 41197-124418BAG90451 | 32271     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 2206-2428            | 33992     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|----------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Myrrhenöl | 22920-105398BAG90451 | 30748     | 40       |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 41197-126694         | 33050     | 40       |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 41197-126694         | 33051     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge        | Spektren |
|-----------|-----------|---------------|----------|
| Taoasis   | Myrrhenöl | 17F02206-4099 | 1        |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 2067-107953   | 1        |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 2206-1873     | 2        |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 2379-6234     | 1        |

- 13 032 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4446 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Myrrhenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| Typ B | 0              | 80              | 40             | 23 401          |
| Typ C | 0              | 4               | 1              | 13 032          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 66,6667 % (> 64,1667 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9338 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31692     | 31692              | 0,00                      | 110,15                          |
| 32271     | 32271              | 0,00                      | 152,88                          |
| 33992     | 33992              | 0,00                      | 43,95                           |

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 | Nelkenöl                                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31270-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Nelkenöl; Caryophylli floris aetheroleum; Gewürznelkenöl; Oleum caryophylli

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Nelkenöl                | 4     | 1     | 11    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* 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 *Nelkenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Siam-Benzoe (Lösung) | 424,29                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|----------------|-----------|----------|------------|
| Bombastus | Nelkenöl | 279132         | 31035     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Nelkenöl | 12380605       | 31270     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Nelkenöl | 2891012-116936 | 31557     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Nelkenöl | 1426-120481    | 31683     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 145 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Nelkenöl | 1598-124689 | 32938     | 40       |
| Taoasis   | Nelkenöl | 1598-124689 | 32940     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.
- 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              | Nelkenöl | 15119304 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 15316102 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 15316103 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 15402108 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 15402109 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 17354205 | 2        |
| Caelo              | Nelkenöl | 18178005 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 19066804 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 19066809 | 1        |
| Primavera/Sanacorp | Nelkenöl | 133A25   | 1        |
| Primavera          | Nelkenöl | 47G24    | 1        |

- 13 025 Spektren von 1004 *Apo-Ident*-Kunden aus 4439 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nelkenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 11              | 1              | 13 025          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9271 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31035     | 31035              | 0,00                      | 441,91                          |
| 31270     | 31270              | 0,00                      | 441,90                          |
| 31557     | 31557              | 0,00                      | 424,29                          |
| 31683     | 31683              | 0,00                      | 431,19                          |

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 | Neroliöl                                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31260-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Neroliöl; Oleum citrus aurantium var. amara; Oleum neroli

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Neroliöl                | 4     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Korianderöl              | 31,95                  | —                              |
| Thymianöl, weiss         | 38,43                  | —                              |
| Lavendelöl               | 41,66                  | —                              |
| Kamillenöl, marokkanisch | 47,17                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge              | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|---------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Neroliöl | 00237B27            | 34406     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Neroliöl | 91029-115714        | 31260     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Neroliöl | 6142-120057BAG90451 | 31695     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Neroliöl | 0717/4-3018         | 34283     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 25 165 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|---------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Neroliöl | 125052-124958 | 32805     | 40       |
| Taoasis   | Neroliöl | 071704-1966   | 33993     | 40       |
| Taoasis   | Neroliöl | 125052-124958 | 33042     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neroliöl* geprüft



und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 25 165          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 80             | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 33,3333 % (> 30,8333 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31260     | 31260              | 0,00                      | 46,85                           |
| 31695     | 31695              | 0,00                      | 51,08                           |
| 34283     | 34283              | 0,00                      | 54,04                           |
| 34406     | 34406              | 0,00                      | 41,66                           |

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 | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30721-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe                 | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------------------|-------|-------|-------|
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo | 3     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Lipolotio Urea 5% F     | 15,31                  | –                              |
| Dermatest Basis Salbe                            | 24,57                  | –                              |
| ALLERGIKA <sup>®</sup> – Nachtkerzenöl Creme 20% | 53,50                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz                        | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|---------------------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S031202.1 | 30721     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S031506.1 | 31672     | 60       | entfällt   |
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S051723.1 | 34045     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz                                | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|--------------|-----------------------------------------|-----------|-----------|----------|
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo | S071617.2 | 32739     | 40       |
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo | S021706.1 | 33287     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz                                | Charge | Spektren |
|------------------|-----------------------------------------|--------|----------|
| Infectopharm/AHD | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo |        | 1        |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo |        | 1        |

- 13 035 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4449 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| Typ C | 0              | 2               | 0              | 13 035          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9511 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30721     | 30721              | 0,00                      | 30,73                           |
| 31672     | 31672              | 0,00                      | 24,21                           |
| 34045     | 34045              | 0,00                      | 30,72                           |

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 | Nicotin                                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31019-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Nicotin; (-)-Nicotin; Nikotin

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Nicotin                 | 3     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dichloressigsäure | 148,44                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------|-----------|----------|------------|
| Roth      | Nicotin  | 152183017 | 31019     | 20       | 1402687    |
| Roth      | Nicotin  | 194210173 | 31508     | 60       | 1410523    |
| Roth      | Nicotin  | 194210173 | 31518     | 60       | entfällt   |
| Roth      | Nicotin  | 116210173 | 31948     | 45       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 185 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 160 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen



die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|-----------|-----------|----------|
| Roth      | Nicotin  | 137210173 | 33291     | 40       |

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.



|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 185             | 0              | 25 160          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 481          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 96,7568 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31019     | 31019              | 0,00                      | 165,50                          |
| 31508     | 31508              | 0,00                      | 164,24                          |
| 31518     | 31518              | 0,00                      | 164,52                          |
| 31948     | 31948              | 0,00                      | 165,05                          |

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 | <b>Orangen-Aroma</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31190-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Orangen-Aroma

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Orangen-Aroma           | 6     | 6     | 79    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* 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 *Orangen-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                    | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ethanol 70% rein / vergällt | 35,93                  | –                              |
| Himbeer-Aroma               | 88,06                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Orangen-Aroma | 13123307         | 31190     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 13406108         | 31402     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 163470           | 33100     | 40       | 20161221*  |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 20000419         | 35255     | 40       | 20200220*  |
| Fagron    | Orangen-Aroma | 13H23-B41-295530 | 31510     | 60       | entfällt   |
| Fagron    | Orangen-Aroma | 18I17-B06-366492 | 35087     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 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.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 25 085 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Orangen-Aroma | 162063 | 32331     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 173005 | 33881     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 180831 | 34076     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 182057 | 34224     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 183261 | 34323     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 190933 | 34629     | 40       |

- 23 281 Spektren aus insgesamt 503 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 422 Spektren von 234 *Apo-Ident*-Kunden aus 81 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*.
- 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 |
|-----------|---------------|----------|----------|
|           | Orangen-Aroma | 17300501 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz      | Charge       | Spektren |
|----------------|---------------|--------------|----------|
| Allergika/Kehr | Orangen-Aroma | 16056107     | 1        |
| Audor Pharma   | Orangen-Aroma | 15215409     | 1        |
| Bombastus      | Orangen-Aroma | 21002295004  | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma |              | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 12216712     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 12356502     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 12356503     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 13123305     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 13123309     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 13330206     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 13330207     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 13406101     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 13406104     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 13406108     | 4        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14150703     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14150706     | 4        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14150707     | 6        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14150714     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14352903     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14352904     | 3        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14352906     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 15215401     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 15215402     | 4        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 15215403     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 15215408     | 5        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 15215410     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16056105     | 10       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16056107     | 5        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16056108     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 160566107    | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16206301     | 3        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16206302     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16347005     | 10       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16347012     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17055103     | 3        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17055104     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17055110     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17300501     | 11       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17300507     | 11       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17300508     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17300509     | 7        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 180830103    | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18083103     | 10       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18205701     | 15       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18205702     | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18221702     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18326103     | 29       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18326104     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18326108     | 7        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18326113     | 9        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 1909312      | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 19093301     | 12       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 19093302     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 19093307     | 6        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 19093309     | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 19093311     | 10       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 19093312     | 4        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 192968003    | 14       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 192968005    | 4        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 200000419003 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz      | Charge           | Spektren |
|----------------------------|---------------|------------------|----------|
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 200000419004     | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 20000419003      | 8        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 20000419006      | 16       |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 20000419010      | 2        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 20000419012      | 6        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 20003349001      | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 20003349002      | 4        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 20003349005      | 11       |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 20003349008      | 2        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 20003349011      | 7        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 2000419003       | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 21002295004      | 2        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 21002295010      | 2        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 21002295013      | 2        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 23051201         | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 25031304         | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 92968005         | 1        |
| Caesa / Alliance Health... | Orangen-Aroma | 20003349011      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Orangen-Aroma | 16347005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Orangen-Aroma | 20003349005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ N... | Orangen-Aroma | 20000419012      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/An... | Orangen-Aroma | 20003349011      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe  | Orangen-Aroma | 19093311         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE  | Orangen-Aroma | 192968003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe  | Orangen-Aroma | 20003349005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr  | Orangen-Aroma | 18326103         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr  | Orangen-Aroma | 20000419006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa... | Orangen-Aroma | 20000419003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa... | Orangen-Aroma | 20000419006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 17300502         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 17300509         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 18083103         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 18205701         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 18326103         | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 18326113         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 19093301         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 19093302         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 19093307         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 19093311         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 192968003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 192968007        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 20000419003      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 20000419006      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 20000419007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 20000419012      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 20003349001      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 20003349002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 20003349011      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 21002295004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 21002295010      | 2        |
| Caesar & Loretz Hilden/... | Orangen-Aroma | 2003349002       | 1        |
| Caesar & Loretz/Geilenk... | Orangen-Aroma | 18326103         | 1        |
| Caesar & Loretz/Geilenk... | Orangen-Aroma | 20000419006      | 1        |
| Caesar&Lorenz              | Orangen-Aroma | 21002295004      | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ San... | Orangen-Aroma | 17300501         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ San... | Orangen-Aroma | 19093301         | 1        |
| Euro OTC                   | Orangen-Aroma | 17055103         | 1        |
| Fagron                     | Orangen-Aroma | 14352904         | 1        |
| Fagron                     | Orangen-Aroma | 17300507         | 1        |
| Fagron                     | Orangen-Aroma | 17A30-B02-335197 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz      | Charge      | Spektren |
|------------------------|---------------|-------------|----------|
| Gehe amax              | Orangen-Aroma | 192968003   | 1        |
| Gehe                   | Orangen-Aroma | 16056107    | 1        |
| GEHE                   | Orangen-Aroma | 17300507    | 1        |
| gehe                   | Orangen-Aroma | 18326103    | 1        |
| Gehe                   | Orangen-Aroma | 18326108    | 1        |
| Gehe                   | Orangen-Aroma | 20000419003 | 1        |
| Henry LamotteOlis GmbH | Orangen-Aroma | 18205701    | 1        |
| Nachprüfung            | Orangen-Aroma | 19093311    | 1        |
| Noweda                 | Orangen-Aroma | 18326103    | 1        |
| Noweda                 | Orangen-Aroma | 21002295004 | 1        |
| Phoenix                | Orangen-Aroma | 17300509    | 3        |
| Phoenix                | Orangen-Aroma | 18326103    | 2        |
| Phönix 17.1.19         | Orangen-Aroma | 18083103    | 1        |
| Phönix                 | Orangen-Aroma | 18083103    | 1        |
| Sanacorp               | Orangen-Aroma | 12356503    | 1        |
| Sanacorp               | Orangen-Aroma | 15387703    | 1        |
| Sanacorp               | Orangen-Aroma | 17300507    | 1        |
| Sanacorp               | Orangen-Aroma | 192968005   | 1        |
| Sanacorp               | Orangen-Aroma | 20003349005 | 1        |

- 12615 Spektren von 987 *Apo-Ident*-Kunden aus 4370 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Orangen-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 25 085          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 23 281          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 417             | 5              | 12 615          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9224 %) | 98,8152 % (> 98,1043 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31190     | 31190              | 0,00                      | 60,23                           |
| 31402     | 31402              | 0,00                      | 60,39                           |
| 31510     | 31510              | 0,00                      | 107,85                          |
| 33100     | 33100              | 0,00                      | 62,75                           |
| 35087     | 35087              | 0,00                      | 102,52                          |
| 35255     | 35255              | 0,00                      | 52,85                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Palmarosaöl Bio</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30597-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Palmarosaöl Bio; Oleum cymbopogon martinii; Oleum palmarosae

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Palmarosaöl Bio         | 3     | 3     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* 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 *Palmarosaöl Bio* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Majoranöl | 95,27                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 2461021-121891 | 31828     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 4941003-126708 | 33043     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 2141-3447      | 34289     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------------------|-----------|----------|
| Primavera | Palmarosaöl Bio | 00500L26             | 34366     | 40       |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 17524-105015BAG90451 | 30597     | 40       |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 104704-129227        | 33856     | 40       |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 17524-105015BAG90451 | 30671     | 40       |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 4941003-126708       | 33044     | 40       |

- 23 321 Spektren aus insgesamt 505 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz        | Charge        | Spektren |
|-----------------------|-----------------|---------------|----------|
| Taoasis GmbH/ Taoasis | Palmarosaöl Bio | 2587-7434     | 1        |
| Taoasis/Taoasis       | Palmarosaöl Bio | 121018-111872 | 1        |
| Taoasis/Taoasis       | Palmarosaöl Bio | 2215-5590     | 1        |
| Taoasis               | Palmarosaöl Bio | 121018-111094 | 1        |
| Taoasis               | Palmarosaöl Bio | 121018-111872 | 2        |
| Taoasis               | Palmarosaöl Bio | 2242          | 1        |

- 13 030 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4445 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmarosaöl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| Typ B | 0              | 200             | 0              | 23 321          |
| Typ C | 0              | 7               | 0              | 13 030          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9305 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31828     | 31828             | 0,00                      | 121,58                          |
| 33043     | 33043             | 0,00                      | 105,80                          |
| 34289     | 34289             | 0,00                      | 114,18                          |

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 | <b>Panthenol-Salbe Lichtenstein</b>                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30727-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Panthenol-Salbe Lichtenstein

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
 Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
 AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe      | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Panthenol-Salbe Lichtenstein | 3     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| La Roche-Posay Cold Cream Naturel | 100,42                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant          | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Winthrop           | Panthenol-Salbe ... | 2290680H | 30727     | 40       | entfällt   |
| Winthrop           | Panthenol-Salbe ... | 2290718H | 31091     | 40       | entfällt   |
| Zentiva Pharm. ... | Panthenol-Salbe ... | EH4594   | 31764     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant           | Substanz                     | Charge | Proben-ID | Spektren |
|---------------------|------------------------------|--------|-----------|----------|
| Zentiva Pharma GmbH | Panthenol-Salbe Lichtenstein | GC5567 | 33284     | 40       |
| Zentiva Pharma GmbH | Panthenol-Salbe Lichtenstein | GD5661 | 33425     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Panthenol-Salbe Lichtenstein* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |



Die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 30727            | 30727                     | 0,00                             | 185,20                                 |
| 31091            | 31091                     | 0,00                             | 182,27                                 |
| 31764            | 31764                     | 0,00                             | 154,05                                 |

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 | <b>Parfümöl Vanille</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30665-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Parfümöl Vanille; Oleum vanillae planifoliae

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit 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 |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Parfümöl Vanille        | 3     | 1     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Lachsöl  | 82,92                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 10293212 | 30665     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 13393501 | 31191     | 40       | 1403100    |
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 13393501 | 31400     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 14284107 | 31786     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 165 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 15316308 | 33439     | 40       |
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 15316308 | 33440     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz         | Charge   | Spektren |
|----------------------|------------------|----------|----------|
| Caelo                | Parfümöl Vanille | 15316308 | 12       |
| Caelo                | Parfümöl Vanille | 17054404 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Parfümöl Vanille | 17054404 | 1        |

- 13 022 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4448 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Parfümöl Vanille* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 180             | 0              | 25 165          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| Typ C | 0              | 15              | 0              | 13 022          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9261 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30665     | 30665              | 0,00                      | 121,91                          |
| 31191     | 31191              | 0,00                      | 119,12                          |
| 31400     | 31400              | 0,00                      | 119,85                          |
| 31786     | 31786              | 0,00                      | 128,07                          |

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 | Patchouli Öl                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31547-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Patchouli Öl; Oleum pogostemon cablin

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Patchouli Öl            | 3     | 3     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Lemongrasöl     | 15,22                  | —                              |
| Majoranöl       | 25,37                  | —                              |
| Teebaumöl       | 29,09                  | —                              |
| Karottensamenöl | 29,31                  | —                              |
| Zedernholzöl    | 31,89                  | —                              |
| Immortelleöl    | 46,62                  | —                              |
| Zypressenöl     | 49,96                  | —                              |
| Melissenöl      | 52,98                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Patchouli Öl | 14167204      | 31619     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Patchouli Öl | 130930-112789 | 31547     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Patchouli Öl | FFL735-123003 | 32172     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.



- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|-------------|-----------|----------|
| Primavera | Patchouli Öl | 00475B27    | 34389     | 40       |
| Taoasis   | Patchouli Öl | 1633-126207 | 33031     | 40       |
| Taoasis   | Patchouli Öl | P29-1186    | 34113     | 40       |
| Taoasis   | Patchouli Öl | 1633-126207 | 33032     | 40       |

- 23 361 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge        | Spektren |
|-----------|--------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Patchouli Öl | 130930-116684 | 1        |
| Taoasis   | Patchouli Öl | 33474-119161  | 1        |



- 13 035 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4448 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patchouli Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| Typ B | 0              | 74              | 86             | 23 361          |
| Typ C | 0              | 1               | 1              | 13 035          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 46,2500 % (> 44,3750 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9511 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31547     | 31547              | 0,00                      | 24,16                           |
| 31619     | 31619              | 0,00                      | 36,33                           |
| 32172     | 32172              | 0,00                      | 35,17                           |

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 Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Pfefferminzöl</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30930-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Pfefferminzöl; Japanisches Heilöl; Menthae piperitae aetheroleum; Oleum menthae piperitae dopp. rectific.

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Pfefferminzöl           | 4     | 5     | 108   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* 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 *Pfefferminzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Karottensamenöl | 67,95                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Pfefferminzöl | 00098J25          | 33809     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 443428-83579      | 30930     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 525728-109217B    | 30965     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 2016104277-125426 | 32481     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|-------------------|-----------|----------|
| Primavera | Pfefferminzöl | 00374B26          | 33958     | 40       |
| Primavera | Pfefferminzöl | 00221G26          | 34168     | 40       |
| Primavera | Pfefferminzöl | 00465A27          | 34371     | 40       |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 2016104277-126375 | 32804     | 40       |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 104277-126684     | 33030     | 40       |

- 23 321 Spektren aus insgesamt 504 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 192 Spektren von 141 *Apo-Ident*-Kunden aus 110 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 106 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                    | Substanz      | Charge       | Spektren |
|------------------------------|---------------|--------------|----------|
| Apotheke Bauer & Cie. o. . . | Pfefferminzöl |              | 1        |
| Bombastus                    | Pfefferminzöl | 18003695     | 2        |
| Bombastus                    | Pfefferminzöl | 18005114     | 3        |
| Bombastus                    | Pfefferminzöl | 180051143413 | 1        |
| Bombastus                    | Pfefferminzöl | 18006685     | 5        |
| Bombastus                    | Pfefferminzöl | 19001155     | 2        |
| Bombastus                    | Pfefferminzöl | 19004746     | 3        |
| Bombastus                    | Pfefferminzöl | 19005821     | 1        |
| Bombastus                    | Pfefferminzöl | 19005885     | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>     | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|----------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Bombastus            | Pfefferminzöl   | 20001874      | 1               |
| Bombastus            | Pfefferminzöl   | 20001977      | 5               |
| Bombastus            | Pfefferminzöl   | 20003390      | 2               |
| Bombastus            | Pfefferminzöl   | 20004131      | 1               |
| Bombastus            | Pfefferminzöl   | 20004136      | 1               |
| Bombastus            | Pfefferminzöl   | 20005390      | 1               |
| Bombastus            | Pfefferminzöl   | 286204        | 1               |
| Bombastus            | Pfefferminzöl   | 307854        | 3               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 12114225      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 1319I-01995   | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 15255818      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 16114611      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 16114613      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 16114625      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 16114628      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 16114630      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 1703032-01    | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 17188609      | 3               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 17188612      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 17291901      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 17364301      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18000796      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18003695      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18208401      | 2               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18208405      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18208412      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18221701      | 3               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18221702      | 8               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18221712      | 5               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18221715      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18221716      | 8               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18221719      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18221723      | 5               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 18221725      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 19000776001   | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 19000776010   | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 191136001     | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 19113601      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 191359004     | 2               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 191359005     | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 191359006     | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 191359007     | 8               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 19135902      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 19135905      | 6               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 19135908      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 19139005      | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 20000648006   | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 20000648007   | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 20000648008   | 6               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 20003483002   | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 20003483006   | 2               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 20003589001   | 2               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 2000358901    | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 20003795002   | 2               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 2000648008    | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 2003483014    | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 617Q-01995    | 1               |
| Caelo                | Pfefferminzöl   | 9135901       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Pfefferminzöl   | 20000648008   | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH   | Pfefferminzöl   | 20003483006   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz      | Charge               | Spektren |
|-------------------|---------------|----------------------|----------|
| Euro OTC          | Pfefferminzöl | 16114611             | 1        |
| Euro OTC          | Pfefferminzöl | 1804008-01           | 1        |
| Euro OTC          | Pfefferminzöl | 180400802            | 1        |
| Euro OTC          | Pfefferminzöl | 1804008-02           | 2        |
| Euro OTC          | Pfefferminzöl | 2011012-01           | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 1142326              | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 15B11-B08-304117     | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 18B08-B06            | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 19C14-B12-191227     | 2        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 19F01-803            | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 19j21-b14-193446     | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 19J21-B14-193446     | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 20A14-B01-197082     | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 20C16-B07-201867     | 1        |
| Gehe              | Pfefferminzöl | 17F08-B07-339333     | 1        |
| Gehe              | Pfefferminzöl | 1800796              | 1        |
| Gehe              | Pfefferminzöl | 18221716             | 1        |
| Hänseler          | Pfefferminzöl |                      | 1        |
| Kögl              | Pfefferminzöl | 421211154615         | 1        |
| Melsan            | Pfefferminzöl | 1705811              | 1        |
| Noweda            | Pfefferminzöl | 1900776010           | 1        |
| Ph/Euro           | Pfefferminzöl | 170303202            | 1        |
| Phoenix 28.12..18 | Pfefferminzöl | 18221702             | 1        |
| Phoenix           | Pfefferminzöl | 19135905             | 1        |
| Primavera         | Pfefferminzöl | 61M27                | 1        |
| Taoasis/ Kehr     | Pfefferminzöl | 41798-120746H08      | 1        |
| Taoasis/Kehr      | Pfefferminzöl | 127711               | 1        |
| TAOASIS/phönix    | Pfefferminzöl | 7308L09-CN           | 1        |
| Taoasis/Taoasis   | Pfefferminzöl | 41798-12517          | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 111455-6397          | 3        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 123108-7608          | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 1800141-3963         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 24699-117643         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 40076-120885         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 41798-121607         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 52216-123564         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 63561-125104         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 63561-125729         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 63561-126008         | 2        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 65074-125102BAG90451 | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 75404-127882         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 78725-128653         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 79725-12653          | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 79725-126853         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 79725-128653         | 2        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 88914-2568           | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 93360-3339           | 4        |
| Toasis/Noweda     | Pfefferminzöl |                      | 2        |

- 12 845 Spektren von 996 *Apo-Ident*-Kunden aus 4342 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pfefferminzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 190             | 10             | 23 321          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 186             | 6              | 12 845          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 95,0000 % (> 93,5000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9226 %) | 96,8750 % (> 95,3125 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30930     | 30930              | 0,00                      | 90,14                           |
| 30965     | 30965              | 0,00                      | 93,41                           |
| 32481     | 32481              | 0,00                      | 74,66                           |
| 33809     | 33809              | 0,00                      | 71,43                           |

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 | <b>Ravensara (etherisches Öl)</b>                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30386-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ravensara (etherisches Öl); Ravintsara (etherisches Öl)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe    | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Ravensara (etherisches Öl) | 2     | 3     | 14    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ysopöl                   | 23,28                  | —                              |
| Salbeiöl                 | 25,75                  | —                              |
| Cistrosenöl              | 29,55                  | —                              |
| Angelikawurzelöl         | 35,53                  | —                              |
| Rosmarin Campheröl       | 38,39                  | —                              |
| Schafgarbenöl            | 40,77                  | —                              |
| Myrtenöl                 | 41,88                  | —                              |
| Majoranöl                | 42,25                  | —                              |
| Rosmarinöl               | 42,45                  | —                              |
| Eucalyptusöl             | 44,59                  | —                              |
| Niaouliöl                | 44,83                  | —                              |
| Cajeput (etherisches Öl) | 47,46                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Ravensara (ether... | 231012-118739 | 31635     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Ravensara (ether... | 1687-966      | 33854     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ravensara (ether... | 1687-966      | 33872     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------|-------------|-----------|----------|
| Primavera | Ravensara (etherisches Öl) | 00065B27    | 34403     | 40       |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-125316 | 32803     | 40       |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1994-3103   | 34285     | 40       |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-125316 | 33029     | 40       |

- 23 361 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                   | Charge      | Spektren |
|-----------|----------------------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-125316 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                   | Charge         | Spektren |
|-----------|----------------------------|----------------|----------|
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-126824    | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-127661    | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1944-1388      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1944-1733      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1994-3103      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 2101005-116830 | 3        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-118738  | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-118739  | 2        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-118892  | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-119831  | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-120291  | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 2427-5280      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 59/144/17      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 9331006-121650 | 3        |

- 13 017 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4435 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ravensara (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 23 361          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 20              | 0              | 13 017          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9251 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31635     | 31635              | 0,00                      | 23,28                           |
| 33854     | 33854              | 0,00                      | 25,75                           |
| 33872     | 33872              | 0,00                      | 24,48                           |

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 | Rosen-Geranie-Öl Bio                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30536-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Rosen-Geranie-Öl Bio; Oleum pelargonium graveolens; Rosengeranie

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Rosen-Geranie-Öl Bio    | 3     | 2     | 27    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* 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 *Rosen-Geranie-Öl Bio* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Citronellöl                         | 24,02                  | —                              |
| alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85% | 34,14                  | —                              |
| Majoranöl                           | 49,89                  | —                              |
| Karottensamenöl                     | 53,17                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl... | 21027-119997   | 31698     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl... | 21027-121893   | 31776     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl... | 21027-121893   | 31951     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl... | 1616008-125056 | 33036     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 25 125 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------------|-----------|----------|
| Primavera | Rosen-Geranie-Öl Bio | 00492L26       | 34372     | 40       |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2260-2430      | 34042     | 40       |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl Bio | 1616008-125056 | 33037     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- 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 |
|---------------------|----------------------|--------------|----------|
| apomix              | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2260-2431    | 1        |
| Biofrid             | Rosen-Geranie-Öl Bio | 5010         | 1        |
| Bombastus           | Rosen-Geranie-Öl Bio | 22625-106677 | 1        |
| Primavera/Primavera | Rosen-Geranie-Öl Bio | 618L23       | 1        |
| Primavera           | Rosen-Geranie-Öl Bio | 8304131      | 1        |
| Taoasis/Taoasis     | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2260-2430    | 1        |
| Taoasis/Taoasis     | Rosen-Geranie-Öl Bio | 22625-104463 | 1        |
| Taoasis/Taoasis     | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2445-5861    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz             | Charge          | Spektren |
|-----------------|----------------------|-----------------|----------|
| Taoasis/Taoasis | Rosen-Geranie-Öl Bio | 4502-9228       | 1        |
| Taoasis/Taoasis | Rosen-Geranie-Öl Bio | B1840-128497    | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 130111-110467   | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 130111-112615   | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 130729-113060   | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 1500969-123554  | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 1840-128860     | 2        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 1840-374        | 2        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 21027-119121    | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 21027-120292    | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 21027-121337    | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2445-3346       | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2445-3947       | 3        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2445-6615       | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2520-7998       | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 401011-117641   | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 401011-117806   | 2        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 4502-11389      | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 4502-9228       | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | A1616008-128497 | 1        |

- 13 004 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4423 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosen-Geranie-Öl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 25 125          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 33              | 0              | 13 004          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9240 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31698     | 31698              | 0,00                      | 32,76                           |
| 31776     | 31776              | 0,00                      | 33,76                           |
| 31951     | 31951              | 0,00                      | 33,43                           |
| 33036     | 33036              | 0,00                      | 27,30                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Rosenholzöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31556-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Rosenholzöl; Oleum aniba roseodora

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Rosenholzöl             | 3     | 2     | 16    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* 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 *Rosenholzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Thymianöl, weiss | 39,46                  | –                              |
| Korianderöl      | 58,28                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Rosenholzöl | 11572-116545   | 31556     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 4381004-120355 | 31688     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 42543-2657     | 34106     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|----------------|-----------|----------|
| Primavera | Rosenholzöl | 00632H26       | 34381     | 40       |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 5101015-124967 | 32801     | 40       |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 5101015-124967 | 33048     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 31 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz    | Charge          | Spektren |
|-----------------------|-------------|-----------------|----------|
| Taoasis GmbH/ Taoasis | Rosenholzöl | 109177-5788     | 1        |
| Taoasis/Taoasis       | Rosenholzöl | 109177-5863     | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 109177-5788     | 4        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-126343    | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-127664    | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-128055    | 2        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-128666    | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-146       | 4        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-2053      | 2        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 4381004-1200355 | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 4381004-121143  | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge         | Spektren |
|-----------|-------------|----------------|----------|
| Taoasis   | Rosenholzöl | 4381004-122041 | 2        |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 5101015-123299 | 1        |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 5101015-124243 | 1        |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 5101015-124967 | 3        |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 5101017-122566 | 2        |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 9177-3983      | 2        |

- 13 006 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4434 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosenholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 379          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 31              | 0              | 13 006          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9499 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9241 %) | 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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31556     | 31556                  | 0,00                         | 43,72                              |
| 31688     | 31688                  | 0,00                         | 50,07                              |
| 34106     | 34106                  | 0,00                         | 39,46                              |

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 | <b>Rosmarin Campheröl</b>                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33803-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Rosmarin Campheröl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Rosmarin Campheröl      | 4     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* 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 *Rosmarin Campheröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ysopöl                     | 16,46                  | —                              |
| Cistrosenöl                | 17,17                  | —                              |
| Rosmarinöl                 | 19,08                  | —                              |
| Eucalyptusöl               | 19,44                  | —                              |
| Ravensara (etherisches Öl) | 25,43                  | —                              |
| Niaouliöl                  | 29,66                  | —                              |
| Cajeput (etherisches Öl)   | 34,44                  | —                              |
| Myrtenöl                   | 35,08                  | —                              |
| Salbeiöl                   | 36,86                  | —                              |
| Angelikawurzelöl           | 47,49                  | —                              |
| Majoranöl                  | 48,37                  | —                              |
| Schafgarbenöl              | 50,44                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00536K25 | 33803     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00559B26 | 33959     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00746D29 | 35733     | 30       | 20210916*  |
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00473G28 | 35734     | 40       | 20210916*  |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 195 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00179G26 | 34170     | 40       |
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00631A27 | 34373     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosmarin Campheröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 150             | 0              | 25 195          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33803     | 33803              | 0,00                      | 20,23                           |
| 33959     | 33959              | 0,00                      | 19,82                           |
| 35733     | 35733              | 0,00                      | 16,46                           |
| 35734     | 35734              | 0,00                      | 19,08                           |

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 | Salbe Asche Basis / Neribas <sup>®</sup>                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30774-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Salbe Asche Basis / Neribas<sup>®</sup>; Asche Basis<sup>®</sup> Salbe; Neribas<sup>®</sup> Salbe

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas<sup>®</sup>* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe                  | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Salbe Asche Basis / Neribas <sup>®</sup> | 4     | 5     | 115   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* 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 *Salbe Asche Basis / Neribas®* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Bepanthen® Wund- und Heilsalbe | 19,87                  | —                              |
| Alfason Basis Cresa®           | 25,74                  | —                              |
| Alfason® Repair                | 63,53                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant        | Substanz           | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|--------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Chiesi           | Asche Basis® Salbe | 21038A  | 30774     | 40       | entfällt   |
| Chiesi           | Asche Basis® Salbe | 21038A  | 30833     | 40       | entfällt   |
| Chiesi           | Asche Basis® Salbe | 21038A  | 31080     | 40       | entfällt   |
| Bayer            | Neribas® Salbe     | 21053B  | 30969     | 40       | entfällt   |
| Bayer            | Neribas® Salbe     | 21053B  | 30994     | 40       | entfällt   |
| Jenapharm        | Neribas® Salbe     | 31064C  | 31093     | 40       | entfällt   |
| Karo Pharma G... | Neribas® Salbe     | YY04T3L | 35480     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 25 065 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®*.
- 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 |
|-----------|--------------------------------|---------|-----------|----------|
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A  | 32590     | 40       |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 17072A  | 33840     | 40       |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 02089A  | 35457     | 40       |
| Jenapharm | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00TJ0 | 32564     | 40       |
| Jenapharm | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016EC | 33288     | 40       |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A  | 32924     | 40       |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A  | 32927     | 40       |

- 23 241 Spektren aus insgesamt 504 Chargen von 207 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 347 Spektren von 83 *Apo-Ident*-Kunden aus 117 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 113 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                    | Substanz                       | Charge  | Spektren |
|------------------------------|--------------------------------|---------|----------|
| Alliance Healthcare          | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92083A  | 1        |
| Anzag/Ichtyol-Gesellsch. ... | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 23043A  | 1        |
| Audor Pharma                 | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02825 | 1        |
| Bayer/ Sanacorp              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY006JT | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>           | <b>Substanz</b>                | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|----------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------|
| Bayer/Sanacorp             | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00THL       | 1               |
| Bayer                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01KHH       | 1               |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 31047A        | 1               |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A        | 1               |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63068A        | 3               |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 81708A        | 1               |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A        | 2               |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A        | 1               |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 94087A        | 1               |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00CC8       | 1               |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00THL       | 2               |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00TJ0       | 1               |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00XEH       | 1               |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016EC       | 1               |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016LN       | 1               |
| Chiese/Sanacorp WE:07.0... | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52062A        | 1               |
| Chiese                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63069A        | 1               |
| Chiese                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63070A        | 1               |
| Chiese                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71073A        | 2               |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 33049A        | 1               |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 33050A        | 1               |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 11002A        | 1               |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 12003A        | 1               |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2088A         | 1               |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 94087A        | 1               |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2088A         | 3               |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 3090A         | 1               |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A        | 1               |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A        | 1               |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 91082A        | 3               |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92083A        | 1               |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92084A        | 2               |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92086A        | 1               |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92087A        | 1               |
| Chiesi / Phönix            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 94087A        | 1               |
| Chiesi / Sanacorp          | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92084A        | 1               |
| Chiesi / Sanacorp          | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92086A        | 1               |
| chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73075A        | 1               |
| Chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92437A        | 1               |
| Chiesi GmbH / Sanacorp     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92034A        | 1               |
| Chiesi GmbH/Phoenix        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 91082A        | 1               |
| Chiesi GmbH/Phoenix        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92083A        | 3               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2089A         | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 21039A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52062A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52063A        | 3               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52064A        | 3               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 53065A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61066A        | 2               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63069A        | 3               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63070A        | 2               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71071A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71073A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 72074A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 84081A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 91082A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92083A        | 3               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92084A        | 1               |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92086A        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                       | Charge    | Spektren |
|------------------|--------------------------------|-----------|----------|
| Chiesi/ Anzag    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A    | 1        |
| CHIESI/ NOWEDA   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 51060A    | 2        |
| Chiesi/ Phenix   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92085A    | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2089A     | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92083A    | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92085A    | 1        |
| Chiesi/ sanacorp | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92086A    | 1        |
| Chiesi/ AHD      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 31045A    | 4        |
| Chiesi/ AHD      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 31047A    | 1        |
| Chiesi/ AHD      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 33049A    | 1        |
| Chiesi/ Alliance | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A    | 1        |
| Chiesi/ Anzag    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 1(92084A) | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 11002A    | 2        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 12003A    | 2        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2088A     | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2089A     | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 42056A    | 1        |
| chiesi/ gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A    | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A    | 1        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92085A    | 2        |
| Chiesi/ Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 94087A    | 1        |
| Chiesi/ Jenne    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe |           | 1        |
| Chiesi/ Jenne    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2001A     | 1        |
| Chiesi/ Jenne    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73076A    | 1        |
| Chiesi/ Jenne    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 74077A    | 2        |
| Chiesi/ Jenne    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 91082A    | 2        |
| Chiesi/ Jenne    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92083A    | 5        |
| Chiesi/ Jenne    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92084A    | 1        |
| Chiesi/ Jenne    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92086A    | 2        |
| Chiesi/ Jenne    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 925084A   | 1        |
| Chiesi/ Krieger  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61066A    | 1        |
| Chiesi/ Noweda   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 11002A    | 2        |
| Chiesi/ Noweda   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2089A     | 1        |
| Chiesi/ Noweda   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A    | 1        |
| Chiesi/ Noweda   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A    | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2089A     | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 23042A    | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 3090A     | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73075A    | 3        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73076A    | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 74077A    | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A    | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 84081A    | 3        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 91082A    | 2        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92083A    | 1        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92084A    | 3        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92086A    | 2        |
| Chiesi/ Phoenix  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 94087A    | 1        |
| Chiesi/ Phönix   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2088A     | 1        |
| Chiesi/ Phönix   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 3090A     | 2        |
| Chiesi/ Phönix   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 51059A    | 1        |
| Chiesi/ Phönix   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71073A    | 1        |
| Chiesi/ Phönix   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 72074A    | 2        |
| Chiesi/ Phönix   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 81078A    | 1        |
| Chiesi/ Phönix   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 84081A    | 2        |
| Chiesi/ Sanacorp | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 41053A    | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A    | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A    | 1        |
| Chiesi/ Sanacorp | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92084A    | 1        |
| Chiesi           | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2089A     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge      | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|-------------|----------|
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 32048A      | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 33049A      | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 34051A      | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 41052A      | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 41054A      | 3        |
| chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 42055A      | 1        |
| chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 44057A      | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 51060A      | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 51060A      | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52062A      | 3        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52063A      | 3        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 53065A      | 5        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63068A      | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A      | 3        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A      | 1        |
| Dr. Wolff                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00THL     | 2        |
| Fa. Chiesi/NOweda          | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 91082A      | 1        |
| Gehe                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 17I21-B01   | 1        |
| Gehe                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A      | 2        |
| Gehe                       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023JE     | 1        |
| GP Grenzach Produktions... | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01FX4     | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 12091812    | 1        |
| Jenapharm / Anzag          | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 75(YY02825) | 1        |
| Jenapharm / Anzag          | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 76(YY02825) | 1        |
| Jenapharm / Anzag          | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 80(YY02L27) | 1        |
| Jenapharm / Anzag          | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 84(YY02L88) | 1        |
| Jenapharm / Anzag          | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00THL     | 1        |
| Jenapharm Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 70(YY01YEX) | 1        |
| Jenapharm Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 71(YY023J1) | 1        |
| Jenapharm Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 72(YY02835) | 1        |
| Jenapharm Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 81(YY02L27) | 1        |
| Jenapharm Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 82(YY02L88) | 1        |
| Jenapharm Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 83(YY02L88) | 1        |
| Jenapharm GmbH             | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY019PE     | 1        |
| Jenapharm/ Anzag           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 77(YY02825) | 1        |
| Jenapharm/ Anzag           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 78(YY02L27) | 1        |
| Jenapharm/ Anzag           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 79(YY02L27) | 1        |
| Jenapharm/ Anzag           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00K7E     | 2        |
| Jenapharm/ Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023J1     | 1        |
| Jenapharm/ Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02825     | 3        |
| Jenapharm/ Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02L27     | 2        |
| Jenapharm/ Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02L88     | 1        |
| Jenapharm/ Sanacorp        | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00THL     | 1        |
| Jenapharm/ Sanacorp        | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01TF3     | 2        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 58(YY0180C) | 1        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 58(YY01FX4) | 1        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 59(YY01KHH) | 1        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 60(YY01KHH) | 2        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 61(YY01KHH) | 1        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 62(YY01KHH) | 1        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 65(YY019PE) | 1        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 66(YY01TF3) | 1        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 67(YY01TF3) | 1        |
| Jenapharm/AHD              | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 68(YY01YEX) | 1        |
| Jenapharm/Alliance         | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016EC     | 1        |
| Jenapharm/Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 69(YY01YEX) | 1        |
| Jenapharm/Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00XEh     | 2        |
| Jenapharm/Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01FX4     | 1        |
| Jenapharm/Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01YEX     | 1        |
| Jenapharm/Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023JE     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge       | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|--------------|----------|
| Jenapharm/Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02L88      | 1        |
| Jenapharm/Jenne            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 61 (YY019PE) | 1        |
| Jenapharm/Jenne            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01TF3      | 1        |
| Jenapharm/Noweda           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00THL      | 1        |
| Jenapharm/Phoenix          | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023JE      | 1        |
| Jenapharm/Phönix           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY006JT      | 1        |
| Jenapharm/Phönix           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01KHH      | 1        |
| Jenapharm/Sanacorp         | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY0180C      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 5121811      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY006JT      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00K7E      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00TJ0      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00XEH      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY011KX      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016EC      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016LN      | 2        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY017LF      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01FX4      | 4        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01KHH      | 2        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01TF3      | 2        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023J1      | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023JE      | 3        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02825      | 7        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02L88      | 4        |
| JenapharmGmbH/Sanacorp     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02L88      | 2        |
| Karo Pharma AB/ Noweda/... | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY04F1P      | 1        |
| KARO Pharma/Gehe           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY051T5      | 2        |
| Karo Pharma/Sanacorp       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY051T5      | 1        |
| Karo                       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY04KYC      | 1        |
| Leo Pharma A/S             | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY0431Y      | 1        |
| LEO Pharma/Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY0431Y      | 1        |
| LeoPharm/Alliance          | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01FX4      | 1        |
| Leopharma/Jenne            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02L88      | 3        |
| Noweda                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2088A        | 1        |
| Noweda                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2089A        | 2        |
| Noweda                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A       | 1        |
| Noweda                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A       | 1        |
| Noweda                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 84081A       | 2        |
| Noweda                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92085A       | 1        |
| Phoenix / Karo Pharma      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | yy04Kyc      | 1        |
| Phoenix/Chiesi             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 2088A        | 2        |
| Phönix/ Chiesi             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A       | 1        |
| Phönix/ Chiesi             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 92083A       | 1        |
| Phönix                     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     |              | 1        |
| Phönix                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 31047A       | 1        |
| Phönix                     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY0431x      | 1        |
| Phönix                     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY0431X      | 1        |
| Phönix                     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY0431Y      | 1        |
| Phönix                     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY04F1P      | 2        |
| PPL                        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A       | 1        |
| PPL                        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A       | 2        |
| PPL                        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73075A       | 1        |
| Römer/apo                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY008RJ      | 1        |
| Sanacorp Ulm               | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 84081A       | 1        |
| Sanacorp WE 29.04.17 -8... | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63070A       | 1        |
| Sanacorp/Chiesi WE:31.0... | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 41054A       | 1        |
| SanacorpWE:9.12.2016 ...   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63068A       | 1        |
| WE:27.02.2016 Sanacor...   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52063A       | 1        |
| WE:Sanacorp19.01.2016 ...  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52064A       | 2        |
| WE14.12.16 Chiesi/Sanac... | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                       | Charge     | Spektren |
|---------------|--------------------------------|------------|----------|
| Wolf Apotheke | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 73(Y02825) | 1        |
| Wolf Apotheke | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 74(Y02825) | 1        |
| Wolff/AHD     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 32048A     | 2        |

- 12 690 Spektren von 1004 *Apo-Ident*-Kunden aus 4336 Chargen von 150 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas<sup>®</sup>* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbe Asche Basis / Neribas<sup>®</sup>* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 25 065          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 274             | 6              | 23 161          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 322             | 25             | 12 690          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas<sup>®</sup>* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 97,8571 % (> 96,7857 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9224 %) | 92,7954 % (> 91,9308 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30774     | 30774                  | 0,00                         | 34,19                              |
| 30833     | 30833                  | 0,00                         | 36,06                              |
| 30969     | 30969                  | 0,00                         | 38,55                              |
| 30994     | 30994                  | 0,00                         | 35,21                              |
| 31080     | 31080                  | 0,00                         | 33,49                              |
| 31093     | 31093                  | 0,00                         | 31,06                              |
| 35480     | 35480                  | 0,00                         | 37,41                              |

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 | <b>Salbeiöl</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31139-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Salbeiöl; Oleum salviae; Salvia officinalis oleum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Salbeiöl                | 3     | 1     | 13    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* 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 *Salbeiöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Rosmarin Campheröl         | 19,39                  | —                              |
| Eucalyptusöl               | 31,44                  | —                              |
| Kamillenöl, röm.           | 36,19                  | —                              |
| Ysopöl                     | 36,72                  | —                              |
| Rosmarinöl                 | 38,80                  | —                              |
| Ravensara (etherisches Öl) | 39,24                  | —                              |
| Weißtannenöl               | 44,95                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Salbeiöl | 526975-112642BAG90451 | 31139     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Salbeiöl | 34052-114939          | 31257     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-122272        | 31783     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-126496 | 33034     | 40       |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-126496 | 33035     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 17 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- 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 |
|----------------------------|----------|----------------|----------|
| Bombastus                  | Salbeiöl | 18004276       | 2        |
| Bombastus                  | Salbeiöl | 309857         | 1        |
| Taoasis/Phoenix/22.03.2... | Salbeiöl | 7156ITL06      | 1        |
| Taoasis                    | Salbeiöl | 13988-117449   | 1        |
| Taoasis                    | Salbeiöl | 21190-118009   | 1        |
| Taoasis                    | Salbeiöl | 21190-119239   | 1        |
| Taoasis                    | Salbeiöl | 29944-120889   | 1        |
| Taoasis                    | Salbeiöl | 29944-120965   | 1        |
| Taoasis                    | Salbeiöl | 461016-6429    | 2        |
| Taoasis                    | Salbeiöl | 8461016-127221 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge       | Spektren |
|-----------|----------|--------------|----------|
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-2158 | 1        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-3526 | 2        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-774  | 2        |

- 13 020 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4438 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbeiöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 14              | 3              | 13 020          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9256 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31139     | 31139                  | 0,00                         | 36,72                              |
| 31257     | 31257                  | 0,00                         | 36,58                              |
| 31783     | 31783                  | 0,00                         | 31,58                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Salicyl-Vaselin 10%                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31521-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Salicyl-Vaselin 10%; Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Salicyl-Vaselin 10%     | 3     | 2     | 15    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* 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 *Salicyl-Vaseline 10%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Wachssalbe (stabilisiert)      | 46,46                  | —                              |
| Pappelsalbe                    | 46,70                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | 48,84                  | —                              |
| Majoransalbe                   | 55,23                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Bombastus | Salicyl-Vaseline ... | 287820 | 31521     | 60       | entfällt   |
| Bombastus | Salicyl-Vaseline ... | 291886 | 31629     | 75       | entfällt   |
| Bombastus | Salicyl-Vaseline ... | 310227 | 33473     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 175 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 170 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|--------|-----------|----------|
| Bombastus | Salicyl-Vaseline 10% | 302737 | 32741     | 40       |
| Bombastus | Salicyl-Vaseline 10% | 309004 | 33416     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 17 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%*.
- 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 |
|-----------|----------------------|----------|----------|
| Bombastus | Salicyl-Vaseline 10% | 17000464 | 1        |
| Bombastus | Salicyl-Vaseline 10% | 19003777 | 1        |
| Bombastus | Salicyl-Vaseline 10% | 19004850 | 1        |
| Bombastus | Salicyl-Vaseline 10% | 293212   | 1        |
| Caelo     | Salicyl-Vaseline 10% | 15394702 | 1        |
| Caelo     | Salicyl-Vaseline 10% | 16120701 | 2        |
| Caelo     | Salicyl-Vaseline 10% | 16214202 | 1        |
| Caelo     | Salicyl-Vaseline 10% | 16214203 | 1        |
| Caelo     | Salicyl-Vaseline 10% | 18114703 | 1        |
| Caelo     | Salicyl-Vaseline 10% | 18245603 | 1        |
| Caelo     | Salicyl-Vaseline 10% | 19058602 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz             | Charge      | Spektren |
|-----------------------|----------------------|-------------|----------|
| Caelo                 | Salicyl-Vaseline 10% | 19140601    | 2        |
| Caelo                 | Salicyl-Vaseline 10% | 21000468001 | 1        |
| Eigenrezeptur         | Salicyl-Vaseline 10% | 150702      | 1        |
| Winthrop Arzneimittel | Salicyl-Vaseline 10% | 1E6931      | 1        |

- 13 020 Spektren von 1004 *Apo-Ident*-Kunden aus 4435 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicyl-Vaseline 10%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 175             | 0              | 25 170          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 17              | 0              | 13 020          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 96,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9256 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31521     | 31521                  | 0,00                         | 61,65                              |
| 31629     | 31629                  | 0,00                         | 61,34                              |
| 33473     | 33473                  | 0,00                         | 61,18                              |

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 | <b>Sandelholzöl</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33799-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Sandelholzöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Sandelholzöl            | 3     | 3     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Bergbohnenkrautöl | 113,89                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Sandelholzöl | 00891G25 | 33799     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Sandelholzöl | 00141L25 | 33801     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Sandelholzöl | 145-505  | 33832     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 225 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Sandelholzöl | 00474C26 | 34173     | 40       |
| Primavera | Sandelholzöl | 00346L26 | 34408     | 40       |
| Taoasis   | Sandelholzöl | 128319   | 33833     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sandelholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 120             | 0              | 25 225          |
| Typ B | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9619 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33799     | 33799              | 0,00                      | 130,35                          |
| 33801     | 33801              | 0,00                      | 139,81                          |
| 33832     | 33832              | 0,00                      | 131,49                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Schafgarbenöl</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33795-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Schafgarbenöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Schafgarbenöl           | 2     | 3     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cistrosenöl                | 20,35                  | —                              |
| Myrtenöl                   | 21,23                  | —                              |
| Ysopöl                     | 25,15                  | —                              |
| Majoranöl                  | 27,81                  | —                              |
| Angelikawurzelöl           | 33,55                  | —                              |
| Spearminöl                 | 41,23                  | —                              |
| Ravensara (etherisches Öl) | 41,50                  | —                              |
| Wacholderbeeröl            | 44,49                  | —                              |
| Latschenkiefernöl          | 47,23                  | —                              |
| Zypressenöl                | 47,94                  | —                              |
| Kamillenöl, marokkanisch   | 48,78                  | —                              |
| Niaouliöl                  | 48,86                  | —                              |
| Salbeiöl                   | 49,13                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl              | 50,17                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Schafgarbenöl | 00516E25 | 33795     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Schafgarbenöl | 2041-316 | 33822     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 265 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Schafgarbenöl | 00677E26 | 34174     | 40       |
| Primavera | Schafgarbenöl | 00197J26 | 34295     | 40       |
| Taoasis   | Schafgarbenöl | 128700   | 33823     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Schafgarbenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 25 265          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 107             | 13             | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9621 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 89,1667 % (> 86,6667 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33795     | 33795              | 0,00                      | 51,78                           |
| 33822     | 33822              | 0,00                      | 20,97                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                                                                |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                                                                       |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                                                                     |
| Berichtsnummer                     | 30839-2022-09-10                                                                                               |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany                                                |

## Relevante Substanznamen

Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Sebexol® Basic pH 5 Rezepturgrundlage; Sebexol® Creme-Lotio pH 5; Wofacutan Waschlotion

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe                                             | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Sebexol <sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol <sup>®</sup> Creme | 14    | 7     | 201   |
| Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber  |       |       |       |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* 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 *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio        | 14,75                  | —                              |
| Fenistil <sup>®</sup> Gel                 | 23,97                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                    | 26,18                  | —                              |
| Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme          | 35,01                  | —                              |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma  | 35,96                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 37,57                  | —                              |
| Aloe Vera-Gel 10-fach konz.               | 42,13                  | —                              |
| Retterspitz äußerlich                     | 42,85                  | —                              |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei    | 43,15                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis                        | 43,18                  | —                              |
| Wasser                                    | 48,21                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber         | 50,18                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant        | Substanz            | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|---------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Hydr... | 16001   | 33190     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Hydr... | 16002   | 33191     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Hydr... | 18002   | 34116     | 40       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Basic p... | 1307    | 31104     | 40       | 1403098    |
| Devesa           | Sebexol® Basic p... | 1522    | 31961     | 60       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Basic p... | 1638124 | 32744     | 40       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1220    | 30839     | 40       | 1403097    |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1317    | 31103     | 40       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1412    | 31592     | 45       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1531    | 31839     | 60       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1552.2  | 32743     | 40       | entfällt   |
| Kesla Pharma     | Wofacutan Waschl... | 0974.12 | 30972     | 80       | entfällt   |
| Kesla Pharma     | Wofacutan Waschl... | 0389.13 | 31065     | 40       | entfällt   |
| Kesla Pharma     | Wofacutan Waschl... | 0868.16 | 33483     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 645 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 24 700 Spektren aus insgesamt 511 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 370 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- 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 |
|------------------|---------------------------------|---------|-----------|----------|
| Hans Karrer GmbH | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 16003   | 33192     | 40       |
| Hans Karrer GmbH | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 16004   | 33193     | 40       |
| Hans Karrer GmbH | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 21003   | 35574     | 50       |
| Devesa           | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122 | 33427     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz                                    | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|--------------|---------------------------------------------|---------|-----------|----------|
| Devesa       | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102 | 33432     | 40       |
| Devesa       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605101 | 32907     | 40       |
| Kesla Pharma | Wofacutan Waschlotion                       | 0729.16 | 32913     | 40       |
| Devesa       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605101 | 32908     | 40       |
| Kesla Pharma | Wofacutan Waschlotion                       | 0729.16 | 32914     | 40       |

- 23 151 Spektren aus insgesamt 502 Chargen von 205 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1202 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 198 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 168 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                                    | Charge   | Spektren |
|-----------|---------------------------------------------|----------|----------|
| Astellas  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1504     | 2        |
| Bombastus | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1346     | 2        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |          | 2        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1239     | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1417     | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1430     | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440     | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1504     | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1511     | 2        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1531     | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127  | 2        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604129  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605101  | 3        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1708120  | 3        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712223  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1719112  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727207  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736105  | 3        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1746116  | 2        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802208  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1807113  | 2        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812123  | 2        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828110  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836106  | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119  | 2        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 19031605 | 1        |
| Caelo     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                    | Charge               | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------|----------|
| Caelo                      | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120              | 1        |
| Caelo                      | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 4117E-03872          | 1        |
| Chiesi GmbH                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119              | 1        |
| Deversa/Fiebig             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817127              | 1        |
| Deversa/Fiebig             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824115              | 1        |
| Deversa/Noweda             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102              | 1        |
| Deversa/Noweda             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122              | 1        |
| Deversa/Noweda             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111              | 1        |
| Deversa/Noweda             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1807113              | 1        |
| Deversa/Noweda             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126              | 1        |
| Deversa/Noweda             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107              | 1        |
| Deversa/Noweda             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2031128              | 1        |
| deversa                    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227              | 5        |
| Devesa / AHD               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939227              | 1        |
| Devesa / AHD               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118              | 1        |
| Devesa / AHD               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009227              | 2        |
| DEVESA / Anzag             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605101              | 1        |
| DEVESA / Anzag             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802208              | 1        |
| Devesa / Dr. Reingraber... | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126              | 1        |
| Devesa / Dr. Reingraber... | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2031128              | 1        |
| Devesa / Dr. Reingraber... | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2102114              | 1        |
| devesa / Fiebig            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736106              | 1        |
| devesa / Fiebig            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743125              | 1        |
| devesa / Fiebig            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1746116              | 1        |
| devesa / Fiebig            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802208              | 1        |
| devesa / Fiebig            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812123              | 1        |
| devesa / Fiebig            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828110              | 1        |
| devesa / Fiebig            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120              | 1        |
| devesa / Fiebig            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227              | 1        |
| Devesa / Gehe 08.12.18     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215-S20190115Ma7 | 1        |
| Devesa / Gehe 15.3.18      | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743225-20180404Ma10 | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |                      | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1517                 | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1530                 | 2        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651120              | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727107              | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736106              | 2        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1746116              | 3        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126              | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215              | 2        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119              | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1912118              | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108              | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1935126              | 2        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127              | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126              | 3        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009127              | 1        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019107              | 2        |
| Devesa / Gehe              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2045106              | 1        |
| Devesa / Kehr              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102              | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1430                 | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1531                 | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117              | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1638124              | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1644102              | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1704208/1620117      | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 170516S/1644102      | 1        |
| DEVESA / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122              | 3        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712223              | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1720115              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|-------------|----------|
| Devesa / Noweda            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1736106     | 2        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1802208     | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1807113     | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1836105     | 3        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1912119     | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2019207     | 3        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2045106     | 1        |
| Devesa / Phönix            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1812123     | 1        |
| Devesa / Phönix            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2004120     | 1        |
| Devesa / Phönix            | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2009127     | 1        |
| Devesa / Sanacorp          | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1828111     | 2        |
| Devesa /                   | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1511        | 1        |
| Devesa /                   | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1812223     | 1        |
| Devesa /                   | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1912119     | 1        |
| Devesa /                   | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1923108     | 2        |
| DEVESA /G                  | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1912118     | 1        |
| Devesa /Gehe               | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1901103     | 1        |
| Devesa /Noweda             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1901103     | 2        |
| Devesa /Phönix             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1807113     | 9        |
| Devesa /phönix             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1947118     | 1        |
| Devesa Dr. Reingraber G... | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1828110     | 1        |
| Devesa Dr. Reingraber G... | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107     | 2        |
| Devesa Dr. Reingraber G... | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2124116     | 1        |
| Devesa DR. Reingraber      | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1651121     | 1        |
| Devesa Dr.Reingraben/Sa... | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1743125     | 1        |
| Devesa Dr.Reingraben/Sa... | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1817127     | 3        |
| Devesa Dr.Reingraber Gm... | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1244        | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber Gm... | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1303        | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber Gm... | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1935126     | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber Gm... | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 2031128     | 1        |
| DEVESA Dr.Reingraber GmbH  | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1328        | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber GmbH  | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1425        | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber GmbH  | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102     | 2        |
| Devesa Dr.Reingraber GmbH  | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 174611650ml | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber GmbH  | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1935127     | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber GmbH  | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2009227     | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber GmbH  | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 2045106     | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber/Sa... | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1925121     | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber/Sa... | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1939127     | 3        |
| Devesa GmbH /Alliance H... | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1712223     | 1        |
| Devesa GmbH /Alliance H... | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1828110     | 1        |
| Devesa GmbH /Alliance H... | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1828111     | 1        |
| devesa Noweda              | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1802208     | 1        |
| devesa phoenix             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1925121     | 1        |
| devesa phoenix             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1947119     | 1        |
| devesa phoenix             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2009227     | 2        |
| Devesa- Phönix             | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127     | 1        |
| Devesa/ Noweda             | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122     | 1        |
| Devesa/ Noweda             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1817227     | 1        |
| Devesa/ Ebert              | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126     | 1        |
| Devesa/ Fiebig             | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1338        | 1        |
| Devesa/ Fiebig             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1447        | 1        |
| Devesa/ Fiebig             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1712223     | 2        |
| Devesa/ Fiebig             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1935227     | 1        |
| Devesa/ Noweda             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1736105     | 1        |
| Devesa/ Noweda             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1802208     | 1        |
| Devesa/ Noweda             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1807113     | 1        |
| Devesa/ Noweda             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1901103     | 1        |
| Devesa/ Noweda             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1935227     | 2        |
| Devesa/ Noweda             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1939227     | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                                    | Charge     | Spektren |
|------------------|---------------------------------------------|------------|----------|
| Devesa/ Noweda   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118    | 1        |
| Devesa/ Noweda   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119    | 2        |
| Devesa/ Phoenix  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543       | 1        |
| Devesa/ Phoenix  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1620117    | 1        |
| Devesa/ Phoenix  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817127    | 1        |
| DEVESA/ Phoenix  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939127/09 | 1        |
| Devesa/ Phönix   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1524       | 1        |
| Devesa/ Phönix   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727207    | 1        |
| Devesa/ Phönix   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736105    | 2        |
| Devesa/ Phönix   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736106    | 6        |
| Devesa/ Phönix   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743225    | 2        |
| Devesa/ Phönix   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812223    | 3        |
| DEVESA/ Phönix   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2040130    | 1        |
| Devesa/ Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120    | 1        |
| Devesa/ Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108    | 1        |
| Devesa/ Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121    | 1        |
| Devesa/ Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939127    | 1        |
| Devesa/ Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 20042120   | 1        |
| Devesa/          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |            | 2        |
| Devesa/          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1504       | 2        |
| Devesa/          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1524       | 1        |
| Devesa/          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1644102    | 1        |
| Devesa/          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 17433225   | 1        |
| Devesa/          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118    | 1        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1131       | 2        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1245       | 4        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328       | 7        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119    | 1        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118    | 1        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2040130    | 1        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2045106    | 1        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2103119    | 1        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2103120    | 1        |
| Devesa/AHD       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2128114    | 1        |
| Devesa/Alliance  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102    | 1        |
| Devesa/Alliance  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108    | 2        |
| Devesa/Alliance  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127    | 2        |
| Devesa/Alliance  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939227    | 1        |
| Devesa/Alliance  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1946114    | 2        |
| Devesa/Alliance  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126    | 2        |
| Devesa/Alliance  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019207    | 1        |
| Devesa/Alliance  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2046109    | 2        |
| Devesa/Anzag     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |            | 2        |
| Devesa/Anzag     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120    | 1        |
| Devesa/fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |            | 1        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |            | 1        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1426       | 1        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1511       | 3        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117    | 2        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712123    | 2        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736105    | 5        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824115    | 2        |
| DEVESA/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121    | 1        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127    | 2        |
| DEVESA/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127    | 1        |
| DEVESA/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939227    | 1        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118    | 6        |
| DEVESA/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118    | 1        |
| Devesa/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119    | 2        |
| DEVESA/Fiebig    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                                    | Charge     | Spektren |
|------------------------|---------------------------------------------|------------|----------|
| Devesa/Fiebig          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120    | 1        |
| Devesa/Fiebig          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 201107     | 2        |
| Devesa/Fiebig          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019107    | 2        |
| Devesa/Fiebig          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2045106    | 1        |
| Devesa/Fiebig          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2046109    | 1        |
| Devesa/Fiebig          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2103119    | 1        |
| Devesa/Fiebig          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2103120    | 1        |
| Devesa/Fiebig          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2124117    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... |            | 1        |
| devesa/gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1346       | 1        |
| devesa/gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1356       | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1504       | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1644102    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651121    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712123    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836106    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1912118    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107    | 2        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1935126    | 2        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939127    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1946114    | 1        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009227    | 2        |
| Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2127108    | 2        |
| Devesa/Kehr/25.05.2020 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120    | 2        |
| Devesa/Kehr            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1407       | 2        |
| Devesa/Kehr            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117    | 1        |
| Devesa/Kehr            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107    | 1        |
| Devesa/Kehr            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1946114    | 1        |
| Devesa/Kehr            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1946114/11 | 1        |
| Devesa/Kehr            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126    | 3        |
| Devesa/Kehr            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2102114    | 2        |
| Devesa/Kehr            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2124115    | 1        |
| Devesa/Krieger         | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802108    | 1        |
| Devesa/Krieger         | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901102    | 1        |
| Devesa/Krieger         | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901103    | 1        |
| Devesa/Krieger         | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939227    | 1        |
| Devesa/Krieger         | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118    | 1        |
| Devesa/Krieger         | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120    | 2        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |            | 1        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1504       | 2        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1504/01    | 1        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1523       | 1        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1552       | 1        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604129    | 1        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604228    | 1        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1644102    | 1        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901103    | 1        |
| Devesa/NOW             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019207    | 1        |
| Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |            | 3        |
| Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1430       | 1        |
| Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440       | 2        |
| Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1447       | 3        |
| Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1543       | 1        |
| DEVESA/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543       | 1        |
| Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127    | 1        |
| DEVESA/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz                                    | Charge     | Spektren |
|----------------|---------------------------------------------|------------|----------|
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604228    | 6        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604328    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605103    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605201    | 3        |
| DEVESA/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605201    | 2        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1638124    | 2        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651120    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651121    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1708120    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712123    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111/05 | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1719112    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1720115    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736105    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736106    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743225    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1807113    | 2        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812223    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227    | 3        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824115    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1828110    | 2        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1828110/07 | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111    | 2        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901102    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127    | 2        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939127    | 2        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939227    | 2        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1946114    | 3        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119    | 6        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119/11 | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009227    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2040130    | 4        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2045106    | 1        |
| Devesa/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2103119    | 1        |
| DEVESA/Noweda  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2124116    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1511       | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1746116    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1807113    | 3        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111    | 2        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901102    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901103    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120    | 3        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939127    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009227    | 3        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2045106    | 1        |
| Devesa/Phoenix | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2124117    | 2        |
| Devesa/Phömix  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712223    | 2        |
| Devesa/Phönix  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543       | 3        |
| Devesa/Phönix  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117    | 2        |
| Devesa/Phönix  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1638124    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                                    | Charge     | Spektren |
|---------------------------|---------------------------------------------|------------|----------|
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1708120    | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122    | 2        |
| DEVESA/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111    | 1        |
| devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727107    | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727207    | 1        |
| devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743125    | 5        |
| devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1746116    | 8        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1746116    | 1        |
| devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802208    | 5        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1807113    | 2        |
| DEVESA/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1807113    | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1807113/02 | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227    | 1        |
| devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 18201402   | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824115    | 2        |
| devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215    | 2        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215    | 1        |
| DEVESA/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1828110    | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111    | 19       |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836105    | 2        |
| DEVESA/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119    | 1        |
| DEVESA/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1851119    | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901102    | 2        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901103    | 6        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 19107      | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119    | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120    | 3        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108    | 9        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121    | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127    | 1        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227    | 6        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939127    | 7        |
| DEVESA/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119    | 2        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120    | 2        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009227    | 8        |
| Devesa/Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2031128    | 2        |
| Devesa/Sanacorp WE: 09... | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651121    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440       | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1511       | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1522       | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1530       | 2        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543       | 4        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1638124    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102    | 2        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743125    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1746116    | 2        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802108    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1807113    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817127    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1828110    | 3        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111    | 4        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836105    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836106    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119    | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 187126/06  | 1        |
| Devesa/Sanacorp           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901102    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                                    | Charge      | Spektren |
|-----------------|---------------------------------------------|-------------|----------|
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120     | 1        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107     | 1        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121     | 2        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1935126     | 4        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127     | 1        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227     | 1        |
| DEVESA/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120     | 2        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126     | 2        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2031128     | 5        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2040130     | 2        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2124115     | 5        |
| Devesa/Sanacorp | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2124117     | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... |             | 9        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1232        | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1239        | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1307        | 5        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1318        | 2        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328        | 5        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328        | 2        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1335        | 2        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1404        | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1407        | 2        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1417N-03872 | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1430        | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440        | 4        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440        | 2        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1505        | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1510        | 4        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1510        | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1511        | 2        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1511        | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1522        | 3        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1523        | 3        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1523        | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1524        | 1        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1531        | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543        | 6        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127     | 4        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604128     | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604129     | 5        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604328     | 5        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605103     | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117     | 2        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1638124     | 3        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102     | 5        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102     | 1        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651120     | 2        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651121     | 3        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1683124     | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1708120     | 4        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1708120     | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122     | 4        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122     | 1        |
| devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111     | 3        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111     | 3        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111     | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727107     | 2        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736105     | 1        |
| DEVESA          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736105     | 1        |
| Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736106     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                                    | Charge          | Spektren |
|-----------|---------------------------------------------|-----------------|----------|
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743125         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743225         | 1        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743225         | 1        |
| devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1746116         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1746116         | 5        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802108/01      | 1        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802108/01      | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802208         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1807113         | 2        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1807113         | 3        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812123         | 2        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812223         | 7        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126         | 1        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817127         | 3        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227         | 1        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824115         | 5        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1828110         | 4        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836105         | 1        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836106         | 2        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119         | 4        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901102         | 6        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901103         | 4        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901103         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1912118         | 3        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1912118         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119         | 3        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120         | 2        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107         | 6        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108         | 3        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108/06-2022 | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925120         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121         | 8        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1935126         | 2        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1935126         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127         | 3        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227         | 4        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939127         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939227         | 2        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939227         | 2        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1946114         | 6        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118         | 3        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119         | 2        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120         | 3        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126         | 4        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009127         | 2        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009227         | 4        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 201907          | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019107         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019207         | 1        |
| Devesa    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2031128         | 3        |
| DEVESA    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2031128         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                    | Charge               | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------|----------|
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2040130              | 3        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2045106              | 4        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2046109              | 1        |
| DEVESA                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2046109              | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2102114              | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2103120              | 5        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2124115              | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2124117              | 2        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2128114              | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 9072021              | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | I232                 | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | I307                 | 1        |
| Devesa-Fa.Gehe             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727207/-20180112Ma9 | 1        |
| Devesa-Fa.Gehe             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215-S20181115Ma2 | 1        |
| DevesaSanacorp             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119              | 1        |
| Devesea                    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604128              | 1        |
| Dewesa/Kehr                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126              | 1        |
| Dewesa/Kehr                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107              | 1        |
| Divesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812223              | 1        |
| Dr Reinhard GmbH- Kehr     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117              | 1        |
| Dr. Reingraber GmbH / F... | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824115              | 1        |
| Dr. Reingraber GmbH/Phö... | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2103119              | 2        |
| Dr. Reingraber GmbH        | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605103              | 1        |
| Dr. Reingraber GmbH        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1708120              | 1        |
| Dr. Reingraber GmbH        | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227              | 1        |
| Dr. Reingraber GmbH        | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108              | 1        |
| Dr. Reingraber GmbH        | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939127              | 1        |
| Dr. Reingraber GmbH        | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2127108              | 1        |
| Dr. Wolff                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |                      | 1        |
| Dr.Reingraber GmbH         | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1232                 | 1        |
| Dr.Reingraber/sanacorp     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111              | 1        |
| Dr.Reingraber/sanacorp     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107              | 1        |
| Eigenherstellung           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328                 | 1        |
| Euro OTC                   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727207              | 1        |
| Fa. Devesa/Gehe            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009227              | 1        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120              | 1        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227              | 2        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118              | 1        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119              | 1        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120              | 5        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009127              | 1        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2040130              | 1        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2045106              | 1        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2046109              | 2        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2103120              | 3        |
| Fa. Devesa/Noweda          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2127208              | 3        |
| Fa.Devesa/Gehe             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019107              | 1        |
| Fa.Devesa/Noweda           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2124117              | 1        |
| Fagron                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1425                 | 1        |
| Fagron                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1510                 | 2        |
| Fagron                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1517                 | 1        |
| Fiebig/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227              | 1        |
| Fiebig/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836105              | 2        |
| Fiebig/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120              | 1        |
| Fiebig/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009127              | 1        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605101              | 2        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802108              | 1        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812223              | 1        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111              | 1        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                        | Charge     | Spektren |
|-----------------------------|---------------------------------|------------|----------|
| Fiebig                      | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1912120    | 1        |
| FIEBIG; HERSTELLER DEVE...  | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2004120    | 1        |
| Gehe/Devesa                 | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       |            | 1        |
| Gehe                        | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1605103    | 1        |
| Gehe                        | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1727107    | 1        |
| Gehe                        | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1935126    | 2        |
| Gehe                        | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2009227    | 1        |
| Geibo/Devesa                | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1947118    | 1        |
| Hans Karrer / Anzag         | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18002      | 1        |
| Hans Karrer / Noweda        | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 20007      | 1        |
| Hans Karrer / Phönix        | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | LOT20001   | 1        |
| Hans Karrer GmbH / Alli...  | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18004      | 2        |
| Hans Karrer GmbH / Sana...  | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 19002      | 3        |
| Hans Karrer GmbH / Sana...  | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 200002     | 1        |
| Hans Karrer GmbH / Sana...  | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 20004      | 1        |
| Hans Karrer GmbH /107       | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | LOT19001   | 1        |
| Hans Karrer/Alliance        | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18003      | 2        |
| Hans Karrer/Phönix          | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18001      | 1        |
| hans Karrer/phönix          | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18003      | 1        |
| Hans Karrer/Phönix          | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18003      | 4        |
| Hans Karrer/Phönix          | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18004      | 2        |
| Hans Karrer/Phönix          | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 19001      | 5        |
| Hans Karrer/Phönix          | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 19003      | 3        |
| Hans Karrer/Phönix          | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 20001      | 1        |
| Hans Karrer/Phönix          | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 20005      | 1        |
| Hans Karrer                 | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | LOT20005   | 1        |
| hanskarrer / Gehe           | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18001      | 1        |
| Hanskarrer / Gehe           | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18002      | 1        |
| Hanskarrer / Gehe           | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18003      | 1        |
| Hanskarrer / Gehe           | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18004      | 1        |
| Hans-Karrer GmbH            | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18003      | 1        |
| HansKarrer/Krieger          | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 19003      | 1        |
| hanskarrer                  | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 19004      | 1        |
| HansKarrerGmbH/Phoekd       | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 20004      | 1        |
| Hedinger/Noweda             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 18424115   | 1        |
| Holdermann                  | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1307       | 1        |
| Ichthyol Gesellschaft Co... | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1836105    | 1        |
| Ichthyol                    | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1232       | 2        |
| infectopharm/Alliance       | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1817227/04 | 1        |
| Jäger/Noweda                | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 21003      | 1        |
| Jenne                       | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 19001      | 1        |
| Karrer/Noweda               | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 21003      | 1        |
| Karrer/Phönix               | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 18004      | 1        |
| Karrer/Phönix               | Hans Karrer Hydrocreme Mikro... | 19001      | 1        |
| Kehr 14.08.2020             | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 2009227    | 1        |
| Kehr/ Devesa                | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102    | 1        |
| Kehr/ Devesa                | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1746116    | 4        |
| Kehr/Devesa                 | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126    | 2        |
| Kehr/Devesa                 | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1828110    | 2        |
| Kesla Pharma/Noweda         | Wofacutan Waschlotion           |            | 2        |
| Kesla Pharma/Phönix         | Wofacutan Waschlotion           | 23819      | 2        |
| Kesla Pharma/Phönix         | Wofacutan Waschlotion           | 58118      | 1        |
| Kesla/Noweda                | Wofacutan Waschlotion           |            | 5        |
| Leo- Pharm                  | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1828111    | 1        |
| Noweda / Dewesa             | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111    | 1        |
| NOWEDA / HERSTELLER: DE...  | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       |            | 1        |
| Noweda /Devesa              | Sebexol® Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102    | 3        |
| Noweda/Devesa               | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1530       | 1        |
| Noweda/Devesa               | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1605201    | 1        |
| Noweda/Devesa               | Sebexol® Creme-Lotio pH 5       | 1638124    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                    | Charge   | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------------------|----------|----------|
| Noweda/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1720115  | 1        |
| Noweda/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812123  | 1        |
| Noweda/devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836106  | 1        |
| Noweda/devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108  | 1        |
| Noweda/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108  | 1        |
| Noweda/devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121  | 1        |
| Noweda/devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118  | 3        |
| Noweda/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2x1407   | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328     | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651120  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1708120  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712223  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802108  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836105  | 2        |
| Noweda                     | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 19003    | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901102  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901103  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121  | 2        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947118  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119  | 3        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120  | 1        |
| noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019107  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019207  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2031128  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2040130  | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2046109  | 1        |
| Noweda                     | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | L0T19001 | 1        |
| Phoenix/Devesa             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1215     | 1        |
| Phoenix/Devesa             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1407     | 1        |
| Phoenix/Devesa             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127  | 1        |
| Phoenix/Devesa             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736105  | 1        |
| Phoenix/Devesa             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812123  | 1        |
| Phoenix                    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440     | 1        |
| Phönix / Devesa            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102  | 1        |
| Phönix / Hans Karrer       | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 19003    | 2        |
| Phönix / Hans Karrer       | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 20001    | 2        |
| Phönix Gotha               | Wofacutan Waschlotion                       | 97913    | 1        |
| Phönix, Devesa, 29.09.2... | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2009126  | 1        |
| Phönix/ Devesa, 14.12.2... | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1935126  | 3        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651121  | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712123  | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712223  | 2        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812123  | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227  | 2        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824115  | 3        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 182811   | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836105  | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120  | 1        |
| Phönix/DEVESA              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127  | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227  | 2        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2019107  | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2046109  | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2103120  | 1        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1313     | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------------------|-------------|----------|
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1416        | 1        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1425        | 2        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604129     | 1        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 160422      | 1        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111     | 2        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120     | 1        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227     | 1        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2004120     | 2        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 2009227     | 1        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 4217A-03872 | 1        |
| Römerapo.                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828110     | 1        |
| Rondell Apotheke           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1523        | 1        |
| Sana/Devesa                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935127     | 1        |
| Sanacorp / Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836106     | 1        |
| sanacorp, 27.9.16,4,312EUR | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604328     | 1        |
| SANACORP/Devasa            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1947119     | 1        |
| Sanacorp                   | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1313        | 1        |
| Sebexol/ Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1403        | 1        |
| Sebexol/ Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1430        | 1        |
| Sebexol/AHD                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1303        | 2        |
| Sebexol                    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1313        | 1        |
| Sebexol                    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1333        | 1        |
| Sebexol                    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604129     | 1        |
| Sebexol                    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812123     | 1        |
| Taosis                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828110     | 1        |
| THC Pharma                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727107     | 1        |

- 11 835 Spektren von 997 *Apo-Ident*-Kunden aus 4258 Chargen von 148 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 645             | 0              | 24 700          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 370             | 0              | 23 151          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1192            | 10             | 11 835          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9615 %) | 100,0000 % (> 99,0698 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9494 %) | 100,0000 % (> 98,3784 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9223 %) | 99,1681 % (> 98,9185 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30839     | 30839              | 0,00                      | 21,52                           |
| 30972     | 30972              | 0,00                      | 21,63                           |
| 31065     | 31065              | 0,00                      | 23,07                           |
| 31103     | 31103              | 0,00                      | 20,86                           |
| 31104     | 31104              | 0,00                      | 18,46                           |
| 31592     | 31592              | 0,00                      | 20,08                           |
| 31839     | 31839              | 0,00                      | 17,78                           |
| 31961     | 31961              | 0,00                      | 17,05                           |
| 32743     | 32743              | 0,00                      | 20,96                           |
| 32744     | 32744              | 0,00                      | 16,91                           |
| 33190     | 33190              | 0,00                      | 23,42                           |
| 33191     | 33191              | 0,00                      | 21,85                           |
| 33483     | 33483              | 0,00                      | 22,89                           |
| 34116     | 34116              | 0,00                      | 20,41                           |

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 | <b>Siam-Benzoe (Lösung)</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31490-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Siam-Benzoe (Lösung)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Siam-Benzoe (Lösung)    | 3     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Zimtöl (Ceylon) | 106,21                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Siam-Benzoe (Lös. ...) | 3602151  | 31490     | 60       | entfällt   |
| Primavera | Siam-Benzoe (Lös. ...) | 00051M23 | 31844     | 60       | entfällt   |
| Primavera | Siam-Benzoe (Lös. ...) | 00074M26 | 34388     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Siam-Benzoe (Lösung) | 00218C24 | 32184     | 40       |
| Primavera | Siam-Benzoe (Lösung) | 00606B26 | 34171     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Siam-Benzoe (Lösung)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 31490            | 31490                     | 0,00                             | 106,21                                 |
| 31844            | 31844                     | 0,00                             | 201,12                                 |
| 34388            | 34388                     | 0,00                             | 233,29                                 |

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 | <b>Solutio Cordes®</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30996-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Solutio Cordes®

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Solutio Cordes®         | 3     | 3     | 21    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> 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 *Solutio Cordes*<sup>®</sup> in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme | 71,44                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                           | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Ichthyol  | <i>Solutio Cordes</i> <sup>®</sup> | 12B006  | 30996     | 40       | entfällt   |
| Ichthyol  | <i>Solutio Cordes</i> <sup>®</sup> | 13B001  | 31076     | 40       | entfällt   |
| Ichthyol  | <i>Solutio Cordes</i> <sup>®</sup> | 21B0003 | 35755     | 50       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup>. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 215 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*®.
- 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 |
|-----------|-----------------|--------|-----------|----------|
| Ichthyol  | Solutio Cordes® | 15B005 | 32065     | 60       |
| Ichthyol  | Solutio Cordes® | 17B007 | 34361     | 40       |
| Ichthyol  | Solutio Cordes® | 19B007 | 34845     | 40       |
| Ichthyol  | Solutio Cordes® | 15B005 | 32483     | 40       |

- 23 341 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 83 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*®.
- 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 |
|----------------------------|-----------------|--------|----------|
| cordes hermann & co        | Solutio Cordes® | 16B010 | 2        |
| Cordes/Sanacorp            | Solutio Cordes® | 19B005 | 2        |
| Fagron                     | Solutio Cordes® | 17B007 | 2        |
| Fiebig                     | Solutio Cordes® | 22314  | 1        |
| Gehe/Ichthyol              | Solutio Cordes® | 14b006 | 1        |
| Ichthol/ Noweda 13.11.18   | Solutio Cordes® | 17b007 | 1        |
| Ichthyol / E               | Solutio Cordes® | 15B005 | 3        |
| Ichthyol / E               | Solutio Cordes® | 16B005 | 3        |
| Ichthyol / G               | Solutio Cordes® | 14B012 | 1        |
| Ichthyol / Gehe            | Solutio Cordes® | 14B006 | 1        |
| Ichthyol /Noweda           | Solutio Cordes® | 12B005 | 1        |
| Ichthyol /Noweda           | Solutio Cordes® | 138002 | 1        |
| Ichthyol- Gesellschaft ... | Solutio Cordes® | 13B001 | 1        |
| Ichthyol Gesellschaft      | Solutio Cordes® | 14B006 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                    | Charge  | Spektren |
|-----------------------------|-----------------------------|---------|----------|
| Ichthyol Gesellschaft       | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 14B012  | 1        |
| Ichthyol Gesellschaft Co... | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 1        |
| Ichthyol/AHCA               | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 17B007  | 1        |
| Ichthyol/Ph                 | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 17B007  | 1        |
| Ichthyol/Phönix             | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 12B0005 | 1        |
| Ichthyol/Phönix             | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 12B005  | 15       |
| Ichthyol/Phönix             | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 13B002  | 3        |
| Ichthyol/Phönix             | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 14B011  | 1        |
| Ichthyol/Phönix             | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 15B001  | 1        |
| Ichthyol/Phönix             | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 20B0008 | 1        |
| Ichthyol/Sanacorp           | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 1        |
| Ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 12B005  | 1        |
| Ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 12B006  | 1        |
| Ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 13B001  | 1        |
| Ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 14B012  | 2        |
| ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 14B012  | 1        |
| Ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 15B005  | 1        |
| ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 17B008  | 2        |
| Ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 1        |
| Ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 198004  | 1        |
| Ichthyol                    | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 19007   | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft /...  | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft /...  | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 188004  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft C...  | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 17B007  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft C...  | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft C...  | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 20B0008 | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft/ ...  | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft/ ...  | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft       | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 15B005  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft       | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 1        |
| Ichtyol                     | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 12B006  | 2        |
| Ichtyol                     | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 13B002  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft Co... | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 1        |
| ICHTHYOL-GESELLSCHAFT       | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 13B001  | 1        |
| Ichtyol-Gesellschaft        | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 14B011  | 4        |
| Ichtyol-Gesellschaft        | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 15B001  | 2        |
| Noweda                      | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 18B004  | 2        |
| Phönix                      | Solutio Cordes <sup>®</sup> | 13B002  | 1        |

- 12 954 Spektren von 1003 *Apo-Ident*-Kunden aus 4425 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Solutio Cordes*<sup>®</sup> geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 130             | 0              | 25 215          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 23 341          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 83              | 0              | 12 954          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9230 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30996     | 30996              | 0,00                      | 76,75                           |
| 31076     | 31076              | 0,00                      | 77,73                           |
| 35755     | 35755              | 0,00                      | 84,77                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Spanischhopfenöl</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31554-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Spanischhopfenöl; Oleum origani cretici; Oregano 31%; Oreganoöl; Origanumöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Spanischhopfenöl        | 5     | 1     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* 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 *Spanischhopfenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Thymianöl, rot    | 26,48                  | –                              |
| Bergbohnenkrautöl | 66,18                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Spanischhopfenöl | 00256M26       | 34368     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 0131022-117999 | 31554     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 7921018-119483 | 31779     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 43878A-125814  | 32769     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 44314A-129096  | 33649     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 25 105 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|---------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 43878A-123201 | 32939     | 40       |

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Spanischhopfenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz         | Charge      | Spektren |
|-----------------|------------------|-------------|----------|
| Taoasis/ Phönix | Spanischhopfenöl | 44314A-1600 | 1        |
| Taoasis/Gehe    | Spanischhopfenöl | 6553TR-L03  | 1        |

- 13 035 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4448 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spanischhopfenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 25 105          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 481          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 13 035          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9511 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31554     | 31554              | 0,00                      | 65,85                           |
| 31779     | 31779              | 0,00                      | 91,17                           |
| 32769     | 32769              | 0,00                      | 43,14                           |
| 33649     | 33649              | 0,00                      | 44,61                           |
| 34368     | 34368              | 0,00                      | 70,14                           |

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 | <b>Spearmintöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30453-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Spearmintöl; Oleum mentha spicata

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Spearmintöl             | 3     | 1     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Latschenkiefernöl | 48,59                  | –                              |
| Angelikawurzelöl  | 54,40                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Spearmintöl | 33894-111575BAG90451 | 31135     | 30       | entfällt   |
| Taoasis   | Spearmintöl | 946-120296           | 31685     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-129111        | 33481     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 215 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-126408 | 33200     | 40       |
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-126408 | 33201     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Spearmintöl | 106555-5139   | 1        |
| Taoasis   | Spearmintöl | 106555-973    | 1        |
| Taoasis   | Spearmintöl | 27537-96244   | 1        |
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-123260 | 1        |
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-125373 | 1        |

- 13 032 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4445 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spearmintöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 130             | 0              | 25 215          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| Typ C | 0              | 5               | 0              | 13 032          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9338 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31135     | 31135              | 0,00                      | 62,80                           |
| 31685     | 31685              | 0,00                      | 59,30                           |
| 33481     | 33481              | 0,00                      | 53,94                           |

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 | Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30974-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Stomahesive<sup>®</sup> Adhäsivpaste

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive<sup>®</sup> Adhäsivpaste* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe               | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|
| Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste | 3     | 2     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* 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 *Stomahesive® Adhäsivpaste* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%  | 40,38                  | –                              |
| Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 61,54                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant     | Substanz                         | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|----------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| ConvaTec Inc. | Stomahesive <sup>®</sup> Adh.... | 2D117  | 30974     | 80       | entfällt   |
| ConvaTec Inc. | Stomahesive <sup>®</sup> Adh.... | 2M084  | 31087     | 40       | entfällt   |
| ConvaTec Inc. | Stomahesive <sup>®</sup> Adh.... | 6L039  | 33474     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen



die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant     | Substanz                              | Charge | Proben-ID | Spektren |
|---------------|---------------------------------------|--------|-----------|----------|
| ConvaTec Inc. | Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste | 6D079  | 32761     | 40       |
| ConvaTec Inc. | Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste | 5G062  | 32954     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 30 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- 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 |
|--------------------|---------------------------------------|--------|----------|
| apomix             | Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste | 9B033  | 2        |
| ConvaTec/ Alliance | Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste | 9K007  | 2        |
| Convatec/Gehe      | Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste | 9D046  | 1        |
| Convatec/Phönix    | Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste | 6D079  | 1        |
| Convatec           | Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste | 5G062  | 24       |

- 13 007 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4445 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit



diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stomahesive® Adhäsivpaste* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| Typ C | 0              | 30              | 0              | 13 007          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9242 %) | 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 | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30974     | 30974             | 0,00                      | 51,86                           |
| 31087     | 31087             | 0,00                      | 55,35                           |
| 33474     | 33474             | 0,00                      | 55,65                           |

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 | <b>Teebaumöl</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30959-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Teebaumöl; Melaleuca alternifolia oleum; Oleum melaleuca alternifolia

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Teebaumöl               | 3     | 3     | 25    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* 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 *Teebaumöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Majoranöl       | 20,01                  | –                              |
| Karottensamenöl | 44,43                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Teebaumöl | 533902-109942BAG91303 | 30959     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Teebaumöl | 34828-113642BAG91303  | 31134     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Teebaumöl | 44737-121997          | 31762     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 205 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|--------------|-----------|----------|
| Primavera | Teebaumöl | 00667A27     | 34396     | 40       |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-125539 | 33017     | 40       |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-124527 | 33018     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 44 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- 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 |
|-----------------------|-----------|--------------|----------|
| Bergland/Anzag        | Teebaumöl | K8000627     | 1        |
| Caelo                 | Teebaumöl | 15051806     | 2        |
| Caelo                 | Teebaumöl | 15051807     | 1        |
| Caelo                 | Teebaumöl | 15337105     | 1        |
| Caelo                 | Teebaumöl | 15337106     | 1        |
| Caelo                 | Teebaumöl | 15337112     | 1        |
| Ferd.Eimermacher GmbH | Teebaumöl | 73900719     | 1        |
| Taoasis/Taoasis       | Teebaumöl | JF20461-1972 | 1        |
| Taoasis               | Teebaumöl | 128919-AUJ07 | 1        |
| Taoasis               | Teebaumöl | 1469-117418  | 2        |
| Taoasis               | Teebaumöl | 20269-116833 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge               | Spektren |
|-----------|-----------|----------------------|----------|
| Taoasis   | Teebaumöl | 20269-117745G09      | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 28348-119841         | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 28348-121515         | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 28348-121597         | 2        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-12078          | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-124559         | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-124919         | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-125539BAG91303 | 12       |
| Taoasis   | Teebaumöl | 76283-129307         | 2        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 76283-778            | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 90725-2423           | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 92962-3613           | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 92962-3626           | 2        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 92962-5142           | 3        |

- 12 993 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4425 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Teebaumöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 25 205          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 44              | 0              | 12 993          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9236 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30959     | 30959              | 0,00                      | 51,36                           |
| 31134     | 31134              | 0,00                      | 53,58                           |
| 31762     | 31762              | 0,00                      | 58,72                           |

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 | <b>Thuja (etherisches Öl)</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33828-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Thuja (etherisches Öl); Thuja-Öl

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit 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 |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Thuja (etherisches Öl)  | 2     | 1     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Kreuzkümmelöl | 47,01                  | —                              |
| Weihrauchöl   | 67,15                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Thuja (etherisch... | 66255-969  | 33828     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thuja (etherisch... | 66255-2932 | 34287     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 265 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|--------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Thuja (etherisches Öl) | 28508-121881 | 34038     | 40       |

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thuja (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 80              | 0              | 25 265          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 481          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9621 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33828     | 33828              | 0,00                      | 45,74                           |
| 34287     | 34287              | 0,00                      | 49,06                           |

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 | <b>Thymianöl, rot</b>                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30929-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Thymianöl, rot; Oleum thymus vulgaris

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Thymianöl, rot          | 6     | 1     | 22    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* 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 *Thymianöl, rot* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Bergbohnenkrautöl | 19,51                  | –                              |
| Spanischhopfenöl  | 22,14                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 31911-109378 | 30929     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 9434-115427  | 31259     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 56081-124964 | 32482     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 1829-125364  | 32981     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 1976-2943    | 34103     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 6164-12709   | 35537     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 25 085 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|--------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 40517-121881 | 32472     | 40       |

- 23 481 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- 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                | Thymianöl, rot | 19243015     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Thymianöl, rot | 5841         | 1        |
| Taoasis/Sanacorp     | Thymianöl, rot | 1976-3455    | 1        |
| Taoasis              | Thymianöl, rot | 14381-117385 | 1        |
| Taoasis              | Thymianöl, rot | 1976-3100    | 2        |
| Taoasis              | Thymianöl, rot | 1976-3455    | 1        |
| Taoasis              | Thymianöl, rot | 1976-5865    | 1        |
| Taoasis              | Thymianöl, rot | 1976-5867    | 2        |
| Taoasis              | Thymianöl, rot | 1976-6717    | 1        |
| Taoasis              | Thymianöl, rot | 25394-118296 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Spektren |
|-----------|----------------|--------------|----------|
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 32444-118785 | 4        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 33092-111620 | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 33635-120088 | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 40517-121881 | 2        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 43637-122713 | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 43637-122852 | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 43637-123574 | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 43637-124964 | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 4663-7499    | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 4952-9584    | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 56081-126921 | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 56081-127214 | 1        |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 9434-115525  | 1        |

- 13 008 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4428 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl, rot* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 25 085          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 481          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 27              | 2              | 13 008          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9500 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9242 %) | 93,1034 % (> 82,7586 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30929     | 30929              | 0,00                      | 26,39                           |
| 31259     | 31259              | 0,00                      | 21,70                           |
| 32482     | 32482              | 0,00                      | 32,60                           |
| 32981     | 32981              | 0,00                      | 25,04                           |
| 34103     | 34103              | 0,00                      | 28,11                           |
| 35537     | 35537              | 0,00                      | 22,18                           |

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 | <b>Thymianöl, weiß / Korianderöl</b>                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31552-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Thymianöl, weiß / Korianderöl; Korianderöl; Oleum coriandri; Thymian Linalool Bio; Thymianöl, weiss

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe       | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| Thymianöl, weiß / Korianderöl | 7     | 5     | 12    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* 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 *Thymianöl, weiß / Korianderöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Kamillenöl, marokkanisch | 20,22                  | –                              |
| Rosenholzöl              | 45,84                  | –                              |
| Karottensamenöl          | 52,70                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Korianderöl      | 9324-114961   | 31552     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Korianderöl      | 25134-117444  | 31690     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Korianderöl      | 104709-126301 | 32792     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Korianderöl      | 109291-2941   | 34286     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Thymianöl, weiss | 01067J25      | 33796     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Thymianöl, weiss | 00593E26      | 34176     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, weiss | 111400-970    | 33818     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 25 025 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|---------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Korianderöl      | 104709-127188 | 33053     | 40       |
| Taoasis   | Korianderöl      | 9291-1307     | 33990     | 40       |
| Primavera | Thymianöl, weiss | 00146J26      | 34293     | 40       |
| Primavera | Thymianöl, weiss | 00535M26      | 34369     | 40       |
| Taoasis   | Thymianöl, weiss | 925           | 33819     | 40       |

- 23 321 Spektren aus insgesamt 504 Chargen von 207 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl*.
- 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 |
|----------------------------|-------------|-----------|----------|
| Apotheker Bauer & Cie. ... | Korianderöl | 8008-52-4 | 1        |
| Caelo                      | Korianderöl | 15229607  | 1        |
| Caelo                      | Korianderöl | 16140401  | 1        |
| Caelo                      | Korianderöl | 16140410  | 1        |
| Caelo                      | Korianderöl | 17050408  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz         | Charge      | Spektren |
|----------------------|------------------|-------------|----------|
| Caelo                | Korianderöl      | 19081002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Korianderöl      | 19081003    | 1        |
| GEHE                 | Korianderöl      | 17050403    | 1        |
| Sanacorp             | Korianderöl      | 18125703    | 1        |
| Taoasis GmbH         | Thymianöl, weiss | 114133-9219 | 1        |
| taoasis              | Korianderöl      | 104709127   | 1        |
| Taoasis              | Korianderöl      | 9291-1307   | 1        |

- 13 025 Spektren von 1004 *Apo-Ident*-Kunden aus 4438 Chargen von 150 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl, weiß / Korianderöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 25 025          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 23 321          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 13 025          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9271 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31552     | 31552                  | 0,00                         | 56,76                              |
| 31690     | 31690                  | 0,00                         | 68,68                              |
| 32792     | 32792                  | 0,00                         | 58,86                              |
| 33796     | 33796                  | 0,00                         | 37,97                              |
| 33818     | 33818                  | 0,00                         | 60,24                              |
| 34176     | 34176                  | 0,00                         | 40,09                              |
| 34286     | 34286                  | 0,00                         | 55,19                              |

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 | Vetiver Bourbon Öl                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31546-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Vetiver Bourbon Öl; Oleum vetiveria zizanoides

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Vetiver Bourbon Öl      | 4     | 1     | 9     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* 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 *Vetiver Bourbon Öl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lemongrasöl          | 20,12                  | —                              |
| Myrtenöl             | 29,87                  | —                              |
| Cistrosenöl          | 30,57                  | —                              |
| Immortelleöl         | 31,54                  | —                              |
| Manukaöl             | 33,44                  | —                              |
| Patchouli Öl         | 34,56                  | —                              |
| Rosen-Geranie-Öl Bio | 35,78                  | —                              |
| Karottensamenöl      | 38,49                  | —                              |
| Ingweröl             | 39,62                  | —                              |
| Ysopöl               | 42,61                  | —                              |
| Majoranöl            | 45,19                  | —                              |
| Teebaumöl            | 47,93                  | —                              |
| Zypressenöl          | 52,31                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge            | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|-------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-116418       | 31546     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-119962       | 31684     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-128198       | 33647     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 1710-48621A-11231 | 35143     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 145 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-124922 | 32810     | 40       |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-124922 | 33046     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 108-232     | 1        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 2060-1665   | 2        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 2060-3449   | 1        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 2060-5667   | 4        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-119174 | 1        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-122195 | 2        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-123924 | 1        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-124600 | 2        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-137885 | 1        |

- 13 022 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4441 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vetiver Bourbon Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 15              | 0              | 13 022          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9261 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31546     | 31546                  | 0,00                         | 33,75                              |
| 31684     | 31684                  | 0,00                         | 31,32                              |
| 33647     | 33647                  | 0,00                         | 31,48                              |
| 35143     | 35143                  | 0,00                         | 34,56                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Wacholderbeeröl</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31559-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Wacholderbeeröl; Wacholderöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Wacholderbeeröl         | 3     | 3     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Latschenkiefernöl | 21,29                  | —                              |
| Spearmintöl       | 23,85                  | —                              |
| Weihrauchöl       | 24,67                  | —                              |
| Fichtennadelöl    | 28,54                  | —                              |
| Angelikawurzelöl  | 29,41                  | —                              |
| Zirbelkieferöl    | 35,53                  | —                              |
| Kiefernadelöl     | 37,15                  | —                              |
| Weißtannenöl      | 42,10                  | —                              |
| Cistrosenöl       | 44,66                  | —                              |
| Lemongrasöl       | 51,95                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 4155-116757   | 31559     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 4155-120900   | 31687     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 02JB0B-126047 | 32809     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|---------------|-----------|----------|
| Primavera | Wacholderbeeröl | 00497L26      | 34398     | 40       |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 02JB0B-127283 | 32932     | 40       |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 1713-128196   | 33651     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------|------------|----------|
| Cielo     | Wacholderbeeröl | 16160706   | 1        |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 155-118896 | 1        |



- 13 035 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4448 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wacholderbeeröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 76              | 44             | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 13 035          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 63,3333 % (> 60,8333 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9511 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31559     | 31559              | 0,00                      | 24,33                           |
| 31687     | 31687              | 0,00                      | 25,94                           |
| 32809     | 32809              | 0,00                      | 21,98                           |

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 | <b>Wachssalbe (stabilisiert)</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31111-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Wachssalbe (stabilisiert); Unguentum cereum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Wachssalbe (stabilisiert) | 5     | 9     | 72    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* 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 *Wachssalbe (stabilisiert)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Majoransalbe                        | 22,95                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe      | 26,61                  | —                              |
| Pappelsalbe                         | 26,84                  | —                              |
| Protegin <sup>®</sup> XN            | 32,44                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 37,62                  | —                              |
| Balm Bio Nature                     | 39,28                  | —                              |
| Weißes Vaselineöl                   | 40,53                  | —                              |
| Salicyl-Vaseline 10%                | 42,43                  | —                              |
| Arganöl                             | 44,68                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 13072102 | 31111     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 13307701 | 31167     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 14073701 | 31444     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 154243   | 31911     | 60       | 20151217*  |
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 154244   | 31912     | 60       | 20151217*  |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 25 105 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- 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     | Wachssalbe (stabilisiert) | 12352501 | 30967     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 161215   | 32117     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 161334   | 32118     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 171714   | 33550     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 172942   | 34024     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 191905   | 34793     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000784 | 34984     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 20002322 | 35095     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 21003702 | 35985     | 40       |

- 23 161 Spektren aus insgesamt 500 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 622 Spektren von 228 *Apo-Ident*-Kunden aus 75 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 72 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz                  | Charge    | Spektren |
|---------------------|---------------------------|-----------|----------|
| AHD                 | Wachssalbe (stabilisiert) | 14073701  | 1        |
| Alliance Healthcare | Wachssalbe (stabilisiert) | 18162202  | 1        |
| Alliance Healthcare | Wachssalbe (stabilisiert) | 19190502  | 2        |
| Anzag 07.12.12      | Wachssalbe (stabilisiert) | 12128702  | 1        |
| Caello/Phönix       | Wachssalbe (stabilisiert) | 16121501  | 2        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 1021303   | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 1114E3212 | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 11321302  | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 11355201  | 2        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 11355202  | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 12033602  | 2        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 12033701  | 4        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 1218702   | 2        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 12209401  | 3        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 12209402  | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 12352051  | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 12352501  | 4        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 12378701  | 5        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 13072102  | 13       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 13159302  | 7        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 13159303  | 2        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 13307701  | 17       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 13307802  | 13       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 14072801  | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 1407301   | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 14073701  | 15       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 140737012 | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 140737701 | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 14073801  | 7        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 14073802  | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 14235901  | 13       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 14236001  | 3        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 14236002  | 4        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 14236003  | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 15025701  | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 15025702  | 11       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 15025801  | 16       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 15205402  | 13       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 1524301   | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 1524401   | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424301  | 18       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424401  | 8        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424402  | 4        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 16121501  | 8        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 16121502  | 4        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 16133401  | 20       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 17014901  | 27       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 17015001  | 20       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 17015002  | 1        |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 17171401  | 19       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 17294201  | 17       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 17294202  | 16       |
| Caelo               | Wachssalbe (stabilisiert) | 18034601  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                  | Charge       | Spektren |
|----------------------------|---------------------------|--------------|----------|
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18034602     | 21       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18162201     | 7        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18162202     | 14       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18258501     | 27       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000783001  | 25       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000784001  | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000784002  | 8        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040001     | 10       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040002     | 18       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040003     | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19190501     | 26       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19190502     | 3        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 200003013002 | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 20002187004  | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 20002322002  | 12       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 20003013002  | 5        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 20051012-1   | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 20121305     | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 21000337002  | 3        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 2113Q-03212  | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 28051511     | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 3427         | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 7071204      | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | U-150513-2   | 1        |
| Caeol/Noweda               | Wachssalbe (stabilisiert) | 17294201     | 1        |
| Caeol/Phoenix              | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424301     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ A... | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Fi... | Wachssalbe (stabilisiert) | 19190501     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe  | Wachssalbe (stabilisiert) | 20003013002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Je... | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr  | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000783001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kr... | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000783001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph... | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph... | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040001     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph... | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 13072102     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 18162202     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 18258501     | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000783001  | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000784002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040001     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040002     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 19190501     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 19190502     | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 20002322002  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 20003013002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 21000337001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 21000337002  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 21002596001  | 2        |
| Caesar und Loretz GmbH     | Wachssalbe (stabilisiert) | 17015001     | 1        |
| Cealo / Otto Geilenkirc... | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000783001  | 1        |
| Cealo/Noweda               | Wachssalbe (stabilisiert) | 16133401     | 1        |
| Cealo/Noweda               | Wachssalbe (stabilisiert) | 19190501     | 1        |
| Cealo/Sanacorp             | Wachssalbe (stabilisiert) | 18034602     | 1        |
| Celo                       | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424402     | 1        |
| Gehe                       | Wachssalbe (stabilisiert) | 13072102     | 1        |
| Gehe                       | Wachssalbe (stabilisiert) | 14235901     | 1        |
| Gehe                       | Wachssalbe (stabilisiert) | 16133401     | 1        |
| GEHE                       | Wachssalbe (stabilisiert) | 17171401     | 1        |
| Hedinger GmbH & Co KG      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18034602     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                  | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------------------|-------------|----------|
| Henry Lamotte Olis GmbH... | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424301    | 1        |
| Noweda                     | Wachssalbe (stabilisiert) | 17171401    | 1        |
| Noweda                     | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040002    | 1        |
| Noweda                     | Wachssalbe (stabilisiert) | 19190501    | 1        |
| Phoenix                    | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000783001 | 1        |
| Phoenix                    | Wachssalbe (stabilisiert) | 19000784002 | 3        |
| Sanacoro W.E:06.03.18 ...  | Wachssalbe (stabilisiert) | 17171401    | 1        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 12352501    | 1        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 14073701    | 1        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 15205402    | 2        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 17015001    | 1        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 17294202    | 1        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 18162202    | 4        |
| VDL;6,45EUR;21.10.14       | Wachssalbe (stabilisiert) | 14235901    | 1        |

- 12 415 Spektren von 990 *Apo-Ident*-Kunden aus 4375 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachssalbe (stabilisiert)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 25 105          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 360             | 0              | 23 161          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 619             | 3              | 12 415          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9616 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9494 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9223 %) | 99,5177 % (> 99,0354 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31111     | 31111              | 0,00                      | 35,09                           |
| 31167     | 31167              | 0,00                      | 39,17                           |
| 31444     | 31444              | 0,00                      | 34,58                           |
| 31911     | 31911              | 0,00                      | 31,44                           |
| 31912     | 31912              | 0,00                      | 38,16                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (NRF 11.31)               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30730-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Warzensalbe InfectoPharm<sup>®</sup> (NRF 11.31)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm<sup>®</sup> (NRF 11.31)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe                           | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (NRF 11.31) | 3     | 3     | 52    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* 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 *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Salicyl-Vaseline 10% | 128,02                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz            | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|---------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Infectopharm | Warzensalbe Infe... | S031201.1 | 30730     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Warzensalbe Infe... | S031201.1 | 30905     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Warzensalbe Infe... | S121103.1 | 30906     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Warzensalbe Infe... | S112001.1 | 35259     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (*NRF 11.31*).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz                        | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|--------------|---------------------------------|-----------|-----------|----------|
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S021601.1 | 32593     | 40       |
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S071602.1 | 32953     | 40       |
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S061801.1 | 34517     | 40       |
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S071602.1 | 33515     | 40       |

- 23 361 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 316 Spektren von 139 *Apo-Ident*-Kunden aus 66 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (*NRF 11.31*).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                        | Charge   | Spektren |
|----------------------|---------------------------------|----------|----------|
| AHD                  | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |          | 1        |
| Caelo                | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |          | 5        |
| Caelo                | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S0215011 | 3        |
| Caelo                | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | s0617012 | 1        |
| Caelo                | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S111202  | 1        |
| Eigenherstellung     | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |          | 1        |
| Euro OTC             | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |          | 1        |
| Fagron               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |          | 4        |
| Fiebig/ Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------------------|-------------|----------|
| Galderma/Phönix            | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| gehe/infecto               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Gehe                       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| GEHE                       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 3        |
| GUMO                       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft C... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infec/ Phönix              | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infect/PX                  | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| infectipharm/Phönix        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infecto Pharm / Noweda     | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 4        |
| Infecto Pharm              | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infecto Pharma /Sanacorp   | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| Infecto/Gehe               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infecto/Spangro            | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectoph./Gehe            | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectoph./Kehr            | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm (Phoenix)     | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm / Alliance... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| InfectoPharm / Alliance... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| Infectopharm / Alliance    | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm / Gehe        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 3        |
| InfectoPharm / Gehe        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm / Phoenix     | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm / Phönix      | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm / Phönix      | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | 3718A-03898 | 1        |
| Infectopharm / Phönix      | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | 4117A-03898 | 1        |
| Infectopharm / Sanacorp    | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm Arzneimitt... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm Arzneimittel  | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 15       |
| InfectoPharm GmbH          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm GmbH          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | s061801-1   | 1        |
| INFECTOPHARM -Noweda       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm Sanacorp      | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S061801     | 1        |
| Infectopharm/ Alliance     | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| InfectoPharm/ E            | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| InfectoPharm/ Gehe         | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| Infectopharm/ Now          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/ Noweda       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 3        |
| InfectoPharm/ Phoenix/ ... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| Infectopharm/ Sanacorp     | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/              | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| InfectoPharm/AHD           | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/AHD           | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S1219021    | 1        |
| Infectopharm/Alliance H... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| infectopharm/Alliance      | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| Infectopharm/AllianceHe... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Allianz       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 4        |
| Infectopharm/Anzag 08.0... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Anzag         | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| InfectoPharm/Anzag         | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| InfectoPharm/Anzag         | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | 716A-03898  | 1        |
| Infectopharm/Ebert         | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| InfectoPharm/Fiebig        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/G             | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| INFECTOPHARM/GEHE 02.05... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| INFECTOPHARM/GEHE 07.07... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| INFECTOPHARM/GEHE 28.09... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Gehe          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 25       |
| Infectopharm/GEHE          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 4        |
| InfectoPharm/Gehe          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------------------|-------------|----------|
| InfectoPharm/GEHE          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/K             | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Kehr          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| InfectoPharm/Krieger       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Nk            | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Nk            | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S051901     | 1        |
| Infectopharm/Noweda        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 15       |
| InfectoPharm/Noweda        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 4        |
| Infectopharm/Noweda        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S0716021    | 1        |
| Infectopharm/Phoenix Le... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Phoenix       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 5        |
| InfectoPharm/Phoenix       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 8        |
| infectopharm/Phönix        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Phönix        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 8        |
| InfectoPharm/Phönix        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Römer/Noweda  | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S0215011    | 2        |
| Infectopharm/Sanacorp      | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| InfectoPharm/Sanacorp      | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| Infectopharm/Spangro       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S061801-1   | 1        |
| infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 4        |
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 60       |
| InfectoPharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 18       |
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | 3013I-07003 | 1        |
| infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S0211604    | 1        |
| InfectoPharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S0215011    | 1        |
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S041301     | 1        |
| InfectoPharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | s061801     | 1        |
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S111202     | 1        |
| InfectoPharma              | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| InfectopharmNoweda         | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| InfektoPharm GmbH / Ph...  | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Löwen City-Apotheke Bar... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | 8032013     | 1        |
| Nachprüfung                | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| nfectoPharm                | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Noweda/Infecto Pharma      | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Noweda/infectopharm        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Noweda/Infectopharm        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| Noweda/InfectoPharm        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 6        |
| Noweda                     | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| Phoenix                    | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 4        |
| Phönix Gotha               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Phönix, Infectopharm,03... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... | S129021     | 1        |
| Phönix/ Infectopharm       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Phönix/InfectoPharm/ 15... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Sanacorp / Infectopharm    | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Sanacorp/Infectopharm      | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |
| Sanacorp                   | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 2        |
| Spangropharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |             | 1        |

- 12721 Spektren von 996 *Apo-Ident*-Kunden aus 4385 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm*<sup>®</sup> (NRF 11.31) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Warzensalbe InfectoPharm*<sup>®</sup> (NRF 11.31) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| Typ B | 0              | 160             | 0              | 23 361          |
| Typ C | 0              | 316             | 0              | 12 721          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm*<sup>®</sup> (NRF 11.31) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9224 %) | 100,0000 % (> 98,1013 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30730     | 30730              | 0,00                      | 220,26                          |
| 30905     | 30905              | 0,00                      | 219,12                          |
| 30906     | 30906              | 0,00                      | 218,28                          |
| 35259     | 35259              | 0,00                      | 202,70                          |

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 | <b>Wasser und wässrige Lösungen</b>                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005444-2022-09-10                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Wasser und wässrige Lösungen; Aloe Vera-Gel 1:1; Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert); Aloe Vera-Gel 10-fach konz.; Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert); Aqua; Retterspitz äußerlich; SyrSpend® SF pH4 Aromafrei; SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma; Wasser

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von Wasser: Konserviertes, gereinigtes und destilliertes Wasser lassen sich spektral nicht unterscheiden. Führen Sie ggf. eine zusätzliche Prüfung zur Unterscheidung durch.

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe      | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Wasser und wässrige Lösungen | 24    | 53    | 319   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* 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 *Wasser und wässrige Lösungen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Fenistil® Gel                         | 14,44                  | —                              |
| Sebexol® Creme-Lotio pH 5             | 26,38                  | —                              |
| Sebexol® Basic pH 5 Rezepturgrundlage | 27,59                  | —                              |
| Wofacutan Waschlotion                 | 32,17                  | —                              |
| Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber    | 34,16                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                | 35,06                  | —                              |
| Excipial® U Hydrolotio                | 39,67                  | —                              |
| Abitima® clinic Gesichtsscreme        | 46,38                  | —                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber    | 65,33                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:...  | 13025802 | 31145     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:...  | 15329203 | 31866     | 60       | entfällt   |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:...  | 153292   | 31880     | 60       | 20151111*  |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:...  | 153292   | 31881     | 60       | 20151111*  |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:...  | 21002409 | 35604     | 50       | 20210830*  |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:...  | 22001060 | 36257     | 40       | 20220407*  |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 10:... | 13045901 | 31146     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 10:... | 15185503 | 31862     | 60       | entfällt   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                        | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|---------------------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10...             | 161922    | 32313     | 40       | 20160707*  |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10...             | 20001962  | 35049     | 40       | 20200702*  |
| Retterspitz G... | Retterspitz äufe...             | 016100    | 32785     | 40       | entfällt   |
| Retterspitz G... | Retterspitz äufe...             | 017058    | 33430     | 40       | entfällt   |
| Retterspitz G... | Retterspitz äufe...             | 016240    | 33431     | 40       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4... | 1503D009  | 31670     | 60       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4... | 1412D002  | 31722     | 60       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4... | 19011410  | 35077     | 40       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4... | 1503D017  | 31671     | 60       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4... | 1503D017  | 31723     | 60       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4... | 1704492/1 | 33787     | 40       | entfällt   |
| Caelo            | Wasser                          | 15068701  | 31675     | 45       | entfällt   |
| Caelo            | Wasser                          | 153943    | 32079     | 40       | 20151215*  |
| Caelo            | Wasser                          | 191968    | 34767     | 40       | 20190815*  |
| Caelo            | Wasser                          | 20003298  | 35239     | 40       | 20201113*  |
| Caelo            | Wasser                          | 20003299  | 35240     | 40       | 20201113*  |
| Caelo            | Wasser                          | 20003301  | 35242     | 40       | 20201113*  |
| Hedinger         | Wasser                          | 219066    | 31623     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1235 Spektren von 26 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 24 verschiedenen Chargen.
- 24 110 Spektren aus insgesamt 500 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 2195 Spektren von 55 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 53 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert 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            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 162489      | 32580              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 162912      | 32899              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 171341      | 33411              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 172891      | 33736              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 172890      | 33970              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 181943      | 34251              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 191914      | 34764              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 17082002    | 33511              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 181255      | 34342              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 192411      | 34714              | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 21004007001 | 36048              | 40       |
| Retterspitz GmbH | Retterspitz äußerlich                    | 016179      | 32784              | 30       |
| Retterspitz GmbH | Retterspitz äußerlich                    | 017192      | 34049              | 40       |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1704493     | 33501              | 40       |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1503255     | 32738              | 40       |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1603252/2   | 32842              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 153944      | 32081              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 153712      | 32083              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 162553      | 32895              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 162867      | 32896              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 163533      | 33176              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 170018      | 33177              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172191      | 33578              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172192      | 33579              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172220      | 33580              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172533      | 33741              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172827      | 33742              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172861      | 33743              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172862      | 33744              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172771      | 33745              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 171147      | 33977              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172957      | 33978              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 180045      | 34136              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 181105      | 34137              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 181354      | 34139              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 182286      | 34243              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 181952      | 34244              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 192421      | 34765              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 20002402    | 35114              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 20002910    | 35237              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 20002911    | 35238              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 20003300    | 35241              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 20003876    | 35243              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 21002422    | 35589              | 50       |
| Caelo            | Wasser                                   | 21002423    | 35590              | 50       |
| Caelo            | Wasser                                   | 21002424    | 35591              | 50       |
| Caelo            | Wasser                                   | 21002425    | 35592              | 50       |
| Caelo            | Wasser                                   | 21002426    | 35593              | 50       |
| Caelo            | Wasser                                   | 21002427    | 35594              | 50       |
| Caelo            | Wasser                                   | 21003472    | 35988              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 21003473    | 35989              | 10       |
| Caelo            | Wasser                                   | 21004056    | 35992              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 22000150    | 36153              | 40       |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1704493     | 33631              | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 15068701    | 31675 <sup>†</sup> | 15       |

- 21 326 Spektren aus insgesamt 455 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1449 Spektren von 358 *Apo-Ident*-Kunden aus 330 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 317 Chargen, 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                   | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007125         | 8        |
| Anzag                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 19011410         | 1        |
| Anzag                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 20004220         | 1        |
| apomix                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 15C19/C          | 1        |
| apomix                     | Wasser                                   | 17H24-T09-044709 | 1        |
| apomix                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1800673/1        | 1        |
| Apotheke                   | Wasser                                   | 4/20             | 1        |
| Audor Pharma               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909423/1        | 2        |
| B.Braun Melsungen AG / ... | Wasser                                   | 18272011         | 1        |
| B.Braun Melsungen AG / ... | Wasser                                   | 18264014         | 1        |
| Bombastus                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2        | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   |                  | 2        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 10038564         | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 13121720         | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 14IL38           | 1        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1503255          | 1        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1507318          | 3        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 151005027617     | 1        |
| Caelo                      | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 15185503         | 1        |
| Caelo                      | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 15185512         | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 15336501         | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 15394201         | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 16151201         | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 16211901         | 2        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 16223801         | 4        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 16255101         | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 16353303         | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 16F13-T11-034264 | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 16F13-T16-034297 | 1        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 16F13-T18-34301  | 1        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1702015          | 4        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1704492          | 1        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1704493          | 1        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1707302/1        | 2        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 17114701         | 3        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 17114801         | 1        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712018          | 1        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712023/1        | 6        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712023/2        | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                                 | Charge              | Spektren |
|-----------|------------------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1712024             | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17145001            | 3        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17149501            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17173001            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17211201            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17219101            | 2        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17277102            | 2        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17282701            | 3        |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 17289003            | 2        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17295701            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 1733981             | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17B13-T04-041608    | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17K27-T10-050547    | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 17K27-T16-050588    | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1800673/1           | 2        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2           | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18042901            | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/2P-190927-3 | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18065601            | 3        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18093501            | 3        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18109501            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18110401            | 4        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1812018             | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18156401            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18178302            | 4        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18178401            | 1        |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 18194304            | 3        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18228801            | 2        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18238601            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18254801            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18263401            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18265001            | 2        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18305101            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18305301            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18305401            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18325001            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18E07-T08-055699    | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18E25-T01-056423    | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18G16-T05-058132    | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 18J10-01-060845     | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1900093P-190927-2   | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 19011410            | 2        |
| Caelo     | Wasser                                   | 19037701            | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 19061126            | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1906126             | 2        |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 19066601            | 2        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909673             | 2        |
| Caelo     | Wasser                                   | 19152801            | 2        |
| Caelo     | Wasser                                   | 19184102            | 1        |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 19191401            | 5        |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 19241101            | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 19246201            | 1        |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 19255202            | 1        |
| Caelo     | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 20000289003         | 4        |
| Caelo     | Wasser                                   | 20001119001         | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 20002379002         | 1        |
| Caelo     | Wasser                                   | 20002911001         | 4        |
| Caelo     | Wasser                                   | 20003877001         | 6        |
| Caelo     | Wasser                                   | 20004435001         | 8        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007312            | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                     | Charge             | Spektren |
|----------------------------|------------------------------|--------------------|----------|
| Caelo                      | Wasser                       | 21001086001        | 1        |
| Caelo                      | Wasser                       | 219181             | 1        |
| Caelo                      | Wasser                       | LOTAP0041          | 1        |
| Caelo                      | Wasser                       | LOTAP0078          | 1        |
| Caelo                      | Wasser                       | LOTAP-SP0001       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Wasser                       | 16127901           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.  | 18125504           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wasser                       | 20004264001        | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda     | Wasser                       | 15394501           | 1        |
| Chemica GmbH/ Rewe         | Wasser                       | 12345678           | 1        |
| Dr. Wolff                  | Wasser                       | 18061901           | 1        |
| Eigenherstellung/Defektur  | Wasser                       | 5119E-01138        | 1        |
| Euro OTC                   | Wasser                       | 15F24-T01-023879   | 1        |
| Euro OTC                   | Wasser                       | 16F14-T07-034326   | 1        |
| Euro OTC                   | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1704492/01         | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   |                    | 3        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 102653/1           | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 1410D020           | 8        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 1412D002           | 3        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1503255            | 19       |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 1503D009           | 3        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1503D017           | 2        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1507318            | 5        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 1507402            | 2        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 15C12/E            | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 15C12E             | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 15C19/C            | 7        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15D13-T07-021465   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15D13-T09-021469   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15H25-T14-025670   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15H25-T18-025678   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15H25-T21-025683   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15K10-T04-027614   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15K10-T08-027626   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15L14-T14-028664   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15L15-T01-028672   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 15L15-T07-028685   | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1603252/2          | 12       |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 1605291            | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 1609686            | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1612631            | 22       |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 1615584/1          | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16B10-T02-030206   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16C22-T07-031410   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16C22-T09-031414   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16C23-T06-031423   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16F13-T16-034297   | 2        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16F13-T18-034301   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16F14-T03-034317   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16F14-T09-034330   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16K25-C20-17409    | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16L12-T11-039624   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16L12-T16-039628   | 1        |
| Fagron                     | Wasser                       | 16L12-T25-039642   | 2        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1701543/3          | 5        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1702015            | 24       |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1702015(2Flaschen) | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1704492/1          | 9        |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei   | 1704493            | 11       |
| Fagron                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma | 1704992/1          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                                 | Charge              | Spektren |
|-----------|------------------------------------------|---------------------|----------|
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1706769             | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1706769/1           | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1707032/1           | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1707302/1           | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1712017             | 6        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712018             | 8        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712023/02          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712023/1           | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712023/2           | 30       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1712024             | 21       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 17122018            | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 17202371            | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17B10-T20-041571    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17C31-T05-043064    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17E05-T01-044045    | 2        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17E05-T03-044051    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17E05T07044067      | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17E05T11044076      | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17E05-T13-044080    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17F23-T06-045760    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17H24-T09-047709    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17H24-T11-047713    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17H24-T13-047717    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17K27-T09-050544    | 2        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17K27-T11-050552    | 4        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17K27-T15-050585    | 2        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17K27-T16-050588    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17L20-T02-051255    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 17L20-T20-0001      | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 18000673/1          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 180067/1            | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1800673             | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1800673/1           | 21       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1800673/1P-180827-1 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1800673/2           | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 18025653/1          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1802653/1           | 21       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1802653/2           | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1802653/4           | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 18026531            | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1802654             | 9        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1802928             | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2           | 36       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2P-180922-1 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1804245/1           | 25       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1804245/2           | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/1           | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/2           | 36       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/2P-190618-2 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/2P-190808-3 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 18062331            | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 180623312           | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1808206/1           | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1808206/12          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1808206/2           | 60       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1808206/2A          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1808206/2B          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1812150/2           | 12       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1814231             | 27       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1860233/2           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                                 | Charge             | Spektren |
|-----------|------------------------------------------|--------------------|----------|
| Fagron    | Wasser                                   | 18c13-T14-053737   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18C19-T25          | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18C19-T28-054003   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18C19-T29-054007   | 2        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18C19-T30-054012   | 2        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18C19T31054017     | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18C19-T31-054017   | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 18c2653/1          | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18E07-T08-055699   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18E09-T0-055711    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18E25-T01-056423   | 2        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18E28-T02-056492   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18G16-T01-058118   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18G16-T02-058123   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18G16-T04-058129   | 2        |
| Fagron    | Wasser                                   | 18L19To6o62853     | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1900093            | 26       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 19011410           | 47       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 190114110          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1904383            | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1906126            | 24       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1907122            | 19       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1908041            | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 19094223/2         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909423/1          | 14       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909423/2          | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909423-2          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909673            | 42       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 190973             | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1911010            | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 19911010           | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 19A18-T07-063531   | 3        |
| Fagron    | Wasser                                   | 19A18-T08-063538   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 19E20-T09-067577   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 19H12-T16-070787   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 19h4-T09-072696    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 19h4-T10-072699    | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 19h4-T12-072715    | 6        |
| Fagron    | Wasser                                   | 19J14-T07-072690   | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 19J14-T08_072693   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 200000326          | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20000326           | 54       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20000326P-200709-3 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 200007312          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 2000326            | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 20004219           | 14       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 20004220           | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20004221           | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20004332           | 19       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20004369           | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 20006608           | 10       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20006936           | 14       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007125           | 25       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007130           | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007312           | 25       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007317           | 8        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 20009273           | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 2006936            | 1        |
| Fagron    | Wasser                                   | 20C31-T19-078892   | 32       |
| Fagron    | Wasser                                   | 20D06-T17-078573   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                                 | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Wasser                                   | 20D08-T06-078666 | 4        |
| Fagron                  | Wasser                                   | 20D14-725-078895 | 1        |
| Fagron                  | Wasser                                   | 20D14-T25-078895 | 14       |
| Fagron                  | Wasser                                   | 20G14-T08-081578 | 6        |
| Fagron                  | Wasser                                   | 20L22-T02-085064 | 1        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 21002532         | 5        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 22092007         | 1        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 22092008         | 2        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 27121704         | 1        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 2x1712024        | 1        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 4415A-07040      | 1        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 4415A-07041      | 1        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 518E-07040       | 1        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 518E-07041       | 1        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 720023-0003      | 4        |
| Fagron                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 720024-0003      | 1        |
| Fargon/AHD              | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/2        | 1        |
| Fargon/Gehe             | Wasser                                   | 19A18-T07-063531 | 1        |
| Fargon/Kehr             | Wasser                                   | 16F13-T18-034301 | 1        |
| Fargron/Phönix          | Wasser                                   | 18C19-T31-054017 | 1        |
| Fargron/PNACH           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712023/1        | 1        |
| Fgron / Kehr 03.02.2020 | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1812150/2        | 1        |
| Fiebig/Fagon            | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20004332         | 1        |
| Fiebig                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20000326         | 1        |
| Fiebig                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20004221         | 2        |
| Fiebig                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20004332         | 2        |
| Fiebig                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20006936         | 1        |
| Fiebig                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007312         | 1        |
| Fiebig                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007317         | 1        |
| Fragron                 | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1702015          | 1        |
| Fresenius /Noweda       | Wasser                                   | 19KK24GA         | 1        |
| GEHE                    | Wasser                                   | 17114801         | 1        |
| GEHE                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1712024          | 1        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 17122017         | 1        |
| Gehe                    | Wasser                                   | 17219101         | 1        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2        | 1        |
| GEHE                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2        | 3        |
| GEHE                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/2        | 2        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1808206/2        | 5        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1812150/2        | 2        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1814231          | 3        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 19011410         | 4        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1906126          | 1        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909423/1        | 1        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909673          | 1        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 20004219         | 1        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 20006608         | 3        |
| Gehe                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007152         | 1        |
| GUMO                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 19011410         | 1        |
| GUMO                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20000326         | 1        |
| GUMO                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20004221         | 1        |
| GUMO                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 20007312         | 1        |
| Hedinger/Noweda         | Wasser                                   | 219209           | 6        |
| Hedinger/Noweda         | Wasser                                   | 219212           | 9        |
| Hedinger/Phoenix        | Wasser                                   | 219206           | 4        |
| Hedinger/Phoenix        | Wasser                                   | 219222           | 6        |
| Hedinger/Phoenix        | Wasser                                   | 219227           | 1        |
| Hedinger                | Wasser                                   | 219140           | 1        |
| HEDINGER                | Wasser                                   | 219162           | 1        |
| Hedinger                | Wasser                                   | 219208           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge           | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|------------------|----------|
| HEDINGER                   | Wasser                          | LOTAP0071        | 1        |
| Henry Lamotte Oil / Gehe   | Wasser                          | 17K27-T10-050547 | 1        |
| Herkel B.V./Kehr           | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1808206/2        | 1        |
| Ichthyol/Gehe              | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1900093          | 1        |
| Jenne                      | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1900093          | 2        |
| Kehr.21.07.2020            | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 20000326         | 1        |
| Kehr.26.03.2020            | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1814231          | 1        |
| kerndl-Noweda              | Wasser                          |                  | 2        |
| L30                        | Wasser                          | 17291301         | 1        |
| Lamotte                    | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie... | 19069003         | 2        |
| Lamotte                    | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie... | 19191403         | 1        |
| Midas                      | Wasser                          | 16C22-T07-031410 | 1        |
| Midas                      | Wasser                          | 16L12-T25-039642 | 1        |
| Neue Adler Apotheke SFT    | Wasser                          | 23/12/2021       | 1        |
| Noweda                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1702015          | 1        |
| Noweda                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1712023/2        | 3        |
| Noweda                     | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie... | 17289003         | 1        |
| Noweda                     | Wasser                          | 17E05-T03-044051 | 1        |
| Noweda                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1800673/1        | 1        |
| Noweda                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1804245/2        | 1        |
| Noweda                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1808206/2        | 1        |
| Noweda                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1909673          | 1        |
| Noweda                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 20004220         | 1        |
| Phoenix                    | Wasser                          | 15L14-T14-028664 | 1        |
| Phoenix                    | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie... | 17134105         | 1        |
| Phoenix                    | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1804245/1        | 8        |
| Phoenix                    | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 19011410         | 2        |
| Phoenix                    | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1909423/1        | 1        |
| Phoenix                    | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 20000326         | 1        |
| Phoenix                    | Wasser                          | 20003877001      | 1        |
| Phoenix                    | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 20004220         | 1        |
| Phoenix                    | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 20004332         | 2        |
| Phoenix                    | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 200069608        | 1        |
| Phoenix                    | Wasser                          | 3387             | 1        |
| Phönix EK:8,37 EUR 2L      | Wasser                          | 17B10-T18-041564 | 1        |
| Phönix Gotha               | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1802653/1        | 2        |
| Phönix Gotha               | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1802654          | 4        |
| Phönix Gotha               | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1909673          | 1        |
| Phönix Gotha               | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 20000326         | 2        |
| Phönix, Caesar&Loretz G... | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 20004332         | 1        |
| Phönix/Fagro GmbH&Co.KG... | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 20004219         | 1        |
| PHÖNIX                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1704492/1        | 1        |
| Phönix                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1802653/01       | 1        |
| Phönix                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1802653/1        | 1        |
| Phönix                     | Wasser                          | 18C19-T25-053991 | 1        |
| Phönix                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1909673          | 2        |
| Phönix                     | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 20004332         | 4        |
| Phönix                     | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 20009273         | 1        |
| Retterspitz/ Phoenix       | Retterspitz äußerlich           | 17224            | 1        |
| Retterspitz/ Phoenix       | Retterspitz äußerlich           | 18045            | 1        |
| Sanacorp/Wepa              | Wasser                          | LOTAP-SP0003     | 1        |
| Sanacorp                   | SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 1712017          | 2        |
| Sanacorp                   | Wasser                          | 18042901         | 1        |
| Sanacorp                   | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 19011410         | 1        |
| serumwerk bernburg - Gehe  | Wasser                          |                  | 5        |
| Serumwerk Bernburg         | Wasser                          |                  | 1        |
| Spinnrad                   | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.     | 319502021        | 1        |
| Tiofarma B.V.              | SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 1410D020         | 1        |
| Walter Schmidt Chemie G... | Wasser                          | 95058            | 1        |
| Wepa / Sanacorp            | Wasser                          | LotAP0088        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz | Charge       | Spektren |
|----------------------------|----------|--------------|----------|
| WEPA Apothekenbedarf Gm... | Wasser   | LOTAP0095    | 1        |
| Wepa Apothekenbedarf       | Wasser   | LOTAP0050    | 1        |
| Wepa Phönix                | Wasser   | LOTAPSP0003  | 1        |
| Wepa/ Wepa                 | Wasser   | LOTAP0077    | 1        |
| Wepa/AHCA                  | Wasser   | LOTAP0099    | 1        |
| WEPA/Krieger               | Wasser   | LOTAP0086    | 1        |
| Wepa/Wepa/ 13.05.2019/ ... | Wasser   | LOTAP0101    | 1        |
| Wepa/Wepa                  | Wasser   | LOTAP0037    | 1        |
| WEPA/WEPA                  | Wasser   | LOTAP0088    | 1        |
| Wepa/Wepa                  | Wasser   | LOTAP0112    | 1        |
| wepa                       | Wasser   | AP00036      | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | AP0072       | 1        |
| WEPA                       | Wasser   | LOTAP0015    | 1        |
| wepa                       | Wasser   | LOTAP0019    | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP0020    | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP0031    | 1        |
| wepa                       | Wasser   | LOTAP0034    | 1        |
| WEPA                       | Wasser   | LOTAP0068    | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP0072    | 1        |
| wepa                       | Wasser   | LOTAP0075    | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP0080    | 1        |
| WEPA                       | Wasser   | LOTAP0081    | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP0084    | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP0087    | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP0144    | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP-SP0001 | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP-SP0002 | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP-SP0004 | 1        |
| WEPA                       | Wasser   | LOTAP-SP0005 | 1        |
| Wepa                       | Wasser   | LOTAP-SP0006 | 1        |

- 11 588 Spektren von 967 *Apo-Ident*-Kunden aus 4121 Chargen von 146 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wasser und wässrige Lösungen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 1235            | 0              | 24 110          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 2193            | 2              | 20 926          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1406            | 43             | 11 573          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9614 %) | 100,0000 % (> 99,5142 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9494 %) | 99,9089 % (> 99,7722 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9243 %) | 97,0324 % (> 96,8254 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31145     | 31145              | 0,00                      | 30,94                           |
| 31146     | 31146              | 0,00                      | 29,56                           |
| 31623     | 31623              | 0,00                      | 31,34                           |
| 31670     | 31670              | 0,00                      | 30,87                           |
| 31671     | 31671              | 0,00                      | 31,38                           |
| 31675     | 31675              | 0,00                      | 33,68                           |
| 31722     | 31722              | 0,00                      | 29,76                           |
| 31723     | 31723              | 0,00                      | 29,88                           |
| 31862     | 31862              | 0,00                      | 29,79                           |
| 31866     | 31866              | 0,00                      | 32,51                           |
| 31880     | 31880              | 0,00                      | 33,57                           |
| 31881     | 31881              | 0,00                      | 32,33                           |
| 32079     | 32079              | 0,00                      | 32,65                           |
| 32313     | 32313              | 0,00                      | 28,93                           |
| 32785     | 32785              | 0,00                      | 18,97                           |
| 33430     | 33430              | 0,00                      | 25,12                           |
| 33431     | 33431              | 0,00                      | 25,38                           |
| 33787     | 33787              | 0,00                      | 29,45                           |
| 34767     | 34767              | 0,00                      | 32,32                           |
| 35049     | 35049              | 0,00                      | 25,73                           |
| 35077     | 35077              | 0,00                      | 28,72                           |
| 35239     | 35239              | 0,00                      | 31,84                           |
| 35240     | 35240              | 0,00                      | 31,61                           |
| 35242     | 35242              | 0,00                      | 31,44                           |
| 35604     | 35604              | 0,00                      | 33,15                           |
| 36257     | 36257              | 0,00                      | 31,91                           |

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 | <b>Weißes Vaselineöl</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 32342-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Weißes Vaselineöl; Oleum Vaselini album

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Weißes Vaselineöl       | 3     | 1     | 14    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* 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 *Weißes Vaselineöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Deumavan <sup>®</sup> Schutzsalbe neutral | 13,27                  | —                              |
| Majoransalbe                              | 20,31                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe            | 21,56                  | —                              |
| Pappelsalbe                               | 25,61                  | —                              |
| Protegin <sup>®</sup> XN                  | 25,77                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe        | 27,49                  | —                              |
| Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%         | 43,17                  | —                              |
| Wachssalbe (stabilisiert)                 | 43,68                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 162192   | 32342     | 40       | 20160729*  |
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 15380806 | 32565     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 21001958 | 35598     | 50       | 20210622*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 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.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 215 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 14338604 | 32454     | 40       |
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 14338604 | 32846     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*.
- 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     | Weißes Vaselineöl | 16219207 | 1        |
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 17175501 | 2        |
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 17175506 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz          | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-------------------|-------------|----------|
| Caelo                      | Weißes Vaselineöl | 17175509    | 1        |
| Caelo                      | Weißes Vaselineöl | 18226101    | 1        |
| Caelo                      | Weißes Vaselineöl | 18226104    | 1        |
| Caelo                      | Weißes Vaselineöl | 18226105    | 1        |
| Caelo                      | Weißes Vaselineöl | 190763002   | 1        |
| Caelo                      | Weißes Vaselineöl | 19076301    | 2        |
| Caelo                      | Weißes Vaselineöl | 19076302    | 2        |
| Caelo                      | Weißes Vaselineöl | 20002135004 | 1        |
| Caelo                      | Weißes Vaselineöl | 20004223002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/No... | Weißes Vaselineöl | 18226105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Weißes Vaselineöl | 17175509    | 1        |
| Cealo / Spangro            | Weißes Vaselineöl | 16219204    | 1        |
| Hänseler                   | Weißes Vaselineöl |             | 1        |

- 13 016 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4436 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weißes Vaselineöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 130             | 0              | 25 215          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 21              | 0              | 13 016          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9250 %) | 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.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32342     | 32342              | 0,00                      | 15,09                           |
| 32565     | 32565              | 0,00                      | 17,31                           |
| 35598     | 35598              | 0,00                      | 19,60                           |

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 | Wintergreenöl                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30455-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Wintergreenöl; Oleum gaultheria procumbens; Wintergrünöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Wintergreenöl           | 2     | 2     | 10    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Nelkenöl | 272,17                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Wintergreenöl | 5411006-117696 | 31543     | 56       | entfällt   |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 1828-125286    | 32807     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 96 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 249 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|-------------|-----------|----------|
| Primavera | Wintergreenöl | 00129A27    | 34399     | 40       |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 1953-128607 | 33624     | 40       |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 1828-125286 | 32936     | 40       |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 1953-128607 | 33625     | 40       |

- 23 361 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz      | Charge       | Spektren |
|-----------------|---------------|--------------|----------|
| Caelo           | Wintergreenöl | 10318703     | 1        |
| Caelo           | Wintergreenöl | 10318714     | 1        |
| Caelo           | Wintergreenöl | 13099202     | 1        |
| Caelo           | Wintergreenöl | 13099205     | 1        |
| Caelo           | Wintergreenöl | 15087406     | 1        |
| Taoasis/Taoasis | Wintergreenöl | 2387-7212    | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl |              | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl | 1303-121125  | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl | 2170-291     | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl | 423121-90971 | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl | 97540        | 1        |



- 13 026 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4439 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wintergreenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 96              | 0              | 25 249          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 159             | 1              | 23 361          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 10              | 1              | 13 026          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9620 %) | 100,0000 % (> 93,7500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 99,3750 % (> 97,5000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9275 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31543     | 31543              | 0,00                      | 291,47                          |
| 32807     | 32807              | 0,00                      | 292,45                          |

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 | Ylang-Ylangöl                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31506-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Ylang-Ylangöl; Oleum cananga odorata; Oleum ylang-ylang

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ylang-Ylangöl           | 4     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| Muskatellersalbeiöl | 37,06                  | —                              |
| Petitgrainöl        | 46,53                  | —                              |
| Lavendelöl          | 59,43                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Ylang-Ylangöl | 00403M26      | 34382     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | 140114-115612 | 31506     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | 07122-119828  | 31653     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | 41813-124965  | 32808     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 145 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | 43197-126348   | 33049     | 40       |
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | B966015-128199 | 33648     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 13 037 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4450 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ylang-Ylangöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| Typ B | 0              | 35              | 45             | 23 441          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 13 037          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 43,7500 % (> 40,0000 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,9431 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31506     | 31506              | 0,00                      | 86,53                           |
| 31653     | 31653              | 0,00                      | 35,11                           |
| 32808     | 32808              | 0,00                      | 74,61                           |
| 34382     | 34382              | 0,00                      | 68,94                           |

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 | <b>Zedernholzöl</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30654-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Zedernholzöl; Oleum cedrus deodara; Zedernöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Zedernholzöl            | 3     | 3     | 21    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cistrosenöl              | 14,76                  | —                              |
| Ysopöl                   | 19,88                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl       | 22,15                  | —                              |
| Ingweröl                 | 23,54                  | —                              |
| Majoranöl                | 25,23                  | —                              |
| Lemongrasöl              | 30,79                  | —                              |
| Myrtenöl                 | 33,17                  | —                              |
| Schafgarbenöl            | 36,75                  | —                              |
| Lachsöl                  | 38,11                  | —                              |
| Angelikawurzelöl         | 43,21                  | —                              |
| Immortelleöl             | 44,78                  | —                              |
| Zypressenöl              | 45,18                  | —                              |
| Niaouliöl                | 49,22                  | —                              |
| Karottensamenöl          | 49,51                  | —                              |
| Cajeput (etherisches Öl) | 54,26                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant        | Substanz     | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|--------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Apotheker Bau... | Zedernholzöl | 2.880926.1507  | 31851     | 60       | entfällt   |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 7891018-121034 | 31777     | 60       | entfällt   |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1627-125061    | 33199     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 185 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge              | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|---------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Zedernholzöl | 26473-83914BAG90451 | 30750     | 40       |
| Taoasis   | Zedernholzöl | 1627-124623         | 32268     | 40       |
| Taoasis   | Zedernholzöl | 1802-1975           | 34102     | 40       |

- 23 401 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 31 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz     | Charge         | Spektren |
|------------------|--------------|----------------|----------|
| Biofrid / Noweda | Zedernholzöl | 17066          | 1        |
| Taoasis/Phönix   | Zedernholzöl | 3292687        | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1627-125061    | 2        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1627-125917    | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1627-127827    | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1802-128288    | 3        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1802-1975      | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1802-750       | 3        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1802-972       | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 18302-128288   | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 2339-3450      | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 2339-3615      | 2        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 32812-113008   | 3        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 381008-116967  | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 461016-6429    | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 7711023-120348 | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 7891018-120108 | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 7891019-121034 | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 831018-122540  | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 831018-123089  | 2        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 831018-124172  | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | SAP709-5143    | 1        |

- 13 006 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4429 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zedernholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 25 185          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 40             | 23 401          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 31              | 0              | 13 006          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9618 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9496 %) | 66,6667 % (> 64,1667 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9241 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31777     | 31777              | 0,00                      | 64,70                           |
| 31851     | 31851              | 0,00                      | 19,88                           |
| 33199     | 33199              | 0,00                      | 65,49                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zimtöl (Ceylon)</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30957-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Zimtöl (Ceylon); Oleum cinnamomi ceylanici; Zimtrinde 60%; Zimtrindeöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Zimtöl (Ceylon)         | 4     | 1     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Siam-Benzoe (Lösung) | 104,59                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Zimtöl (Ceylon) | 00221A27              | 34375     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 121108-109782BAG90451 | 30957     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 1311130547-119819     | 31648     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 415-770               | 34107     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 165 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 415-126411 | 32791     | 40       |
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 415-126411 | 33202     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------|------------|----------|
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 415-129078 | 4        |

- 13 033 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4449 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zimtöl (Ceylon)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 25 165          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 0              | 13 033          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9367 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30957     | 30957              | 0,00                      | 217,72                          |
| 31648     | 31648              | 0,00                      | 173,01                          |
| 34107     | 34107              | 0,00                      | 174,96                          |
| 34375     | 34375              | 0,00                      | 104,59                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zirbelkieferöl</b>                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31553-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Zirbelkieferöl; Oleum pinus cembra

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Zirbelkieferöl          | 4     | 2     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Weihrauchöl       | 13,88                  | —                              |
| Kiefernadelöl     | 19,33                  | —                              |
| Fichtennadelöl    | 20,08                  | —                              |
| Angelikawurzelöl  | 21,88                  | —                              |
| Weißtannenöl      | 23,21                  | —                              |
| Latschenkiefernöl | 25,66                  | —                              |
| Spearmintöl       | 25,79                  | —                              |
| Ingweröl          | 30,19                  | —                              |
| Cistrosenöl       | 34,31                  | —                              |
| Lemongrasöl       | 34,68                  | —                              |
| Zypressenöl       | 37,70                  | —                              |
| Majoranöl         | 38,89                  | —                              |
| Wacholderbeeröl   | 55,94                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 4892-117271  | 31553     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 3023-120087  | 31680     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 12069-127103 | 32934     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 10304-128929 | 33645     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 145 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|
| Primavera | Zirbelkieferöl | 00661A27         | 34386     | 40       |
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 201610159-126370 | 32793     | 40       |

- 23 441 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz       | Charge  | Spektren |
|-----------|----------------|---------|----------|
| Caelo     | Zirbelkieferöl | 6158653 | 1        |
| Oswald    | Zirbelkieferöl | 9971217 | 1        |

- 13 035 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4448 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zirbelkieferöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 25 145          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 40             | 23 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 13 035          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9497 %) | 50,0000 % (> 46,2500 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9511 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31553     | 31553              | 0,00                      | 19,86                           |
| 31680     | 31680              | 0,00                      | 13,88                           |
| 32934     | 32934              | 0,00                      | 29,54                           |
| 33645     | 33645              | 0,00                      | 16,80                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.4-2022-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zypresenöl</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 10.09.2022                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30457-2022-09-10                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Zypresenöl; Oleum cupressus sempervirens

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zypresenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Zypresenöl              | 4     | 3     | 14    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* 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 *Zypressenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Majoranöl       | 30,26                  | —                              |
| Cistrosenöl     | 30,85                  | —                              |
| Myrtenöl        | 34,61                  | —                              |
| Lemongrasöl     | 35,16                  | —                              |
| Ingweröl        | 45,13                  | —                              |
| Spearmintöl     | 49,39                  | —                              |
| Karottensamenöl | 50,68                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Zypressenöl | 00177G25     | 33802     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Zypressenöl | 00403L25     | 33954     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Zypressenöl | 732-119820   | 31656     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Zypressenöl | 43953-129229 | 33623     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 61 903 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*. Diese Proben

sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 25 165 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|-----------|----------|
| Primavera | Zypressenöl | 00586C26      | 34169     | 40       |
| Primavera | Zypressenöl | 00660L26      | 34394     | 40       |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-125443 | 32806     | 40       |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-125443 | 33045     | 40       |

- 23 361 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 208 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Zypressenöl | 1039-121894   | 3        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 1039-122434   | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-125443 | 2        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-125965 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-127323 | 6        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-27014  | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 33720-115882  | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 33720-118623  | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 33720-118895  | 2        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 341012-123298 | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 43953-129229  | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 45953-129229  | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 487749-107790 | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 487749-108547 | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 514085-111139 | 1        |

- 13 013 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 4435 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zypressenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 25 165          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 148             | 12             | 23 361          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 23              | 1              | 13 013          |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9617 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9495 %) | 92,5000 % (> 90,6250 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,9247 %) | 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.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31656     | 31656              | 0,00                      | 69,51                           |
| 33623     | 33623              | 0,00                      | 67,31                           |
| 33802     | 33802              | 0,00                      | 46,44                           |
| 33954     | 33954              | 0,00                      | 47,04                           |

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.



## **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 1 Chargen. Daran wurden 50 Spektren aufgenommen. Die Kalibrier-spektren 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 |
|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Licca Klinik ... | Licca Basissalbe | HR1310926 | 50       | entfällt   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



## Anhang 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 120 Chargen. Daran wurden 5090 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

| Lieferant | Substanz                                      | Charge           | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------------------------------|------------------|----------|------------|
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körperloti-<br>on | 145054           | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körperloti-<br>on | 159997           | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körperloti-<br>on | 159997           | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basis-<br>creme      | 11/082022        | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basis-<br>creme      | 10/082022        | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basis-<br>creme      | 09/072022        | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basis-<br>creme      | 03/052026        | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basis-<br>creme      | 14/102023        | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basis-<br>creme      | 08/102025        | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basissal-<br>be      | 03/052025        | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basissal-<br>be      | 12/102023        | 40       | entfällt   |
| Allergika | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basissal-<br>be      | 05/062025        | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff | Anefug <sup>®</sup> Simplex                   | 234280           | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff | Anefug <sup>®</sup> Simplex                   | 237590           | 40       | 1407216    |
| Primavera | Anissamenöl                                   | 00480L26         | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung                 | KP08DR1          | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung                 | KP0ASHC          | 60       | entfällt   |
| Bayer     | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung                 | KP0B60L          | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung                 | KP0BJ61          | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung                 | KP0C3FU          | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung                 | KV02N2Z          | 40       | entfällt   |
| Koko      | dermaviduals <sup>®</sup> Basisgel            | L003L13          | 60       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion           | 1301020          | 80       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion           | 1306020          | 40       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion           | 1607080          | 40       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion           | 1705081          | 40       | entfällt   |
| Primavera | Douglasfichtenöl                              | 00539M26         | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Fichtennadel-<br>Franzbranntwein              | 162091           | 40       | 20160713*  |
| Fagron    | Fitalite <sup>TM</sup>                        | 14B18-T01-010352 | 60       | entfällt   |
| Fagron    | Fitalite <sup>TM</sup>                        | 14B18-T01-010352 | 60       | entfällt   |
| Fagron    | Fitalite <sup>TM</sup>                        | 1503259          | 40       | entfällt   |
| Fagron    | Fitalite <sup>TM</sup>                        | 1503259          | 40       | entfällt   |
| Fagron    | Fitalite <sup>TM</sup>                        | 1503259          | 40       | entfällt   |
| Pharmapol | Glyceroltrinitrat 5%                          | 228718           | 40       | entfällt   |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                                       | Charge          | Spektren | Zertifikat |
|------------------|------------------------------------------------|-----------------|----------|------------|
| Pharmapol        | Glyceroltrinitrat 5%                           | 232961          | 60       | entfällt   |
| Primavera        | Ho-Blätteröl                                   | 00388M26        | 40       | entfällt   |
| Primavera        | Jasmin, 4% in Weingeist                        | 00184A27        | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe                | M031            | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe                | N011            | 40       | entfällt   |
| Primavera        | Lavandinöl                                     | 00508L26        | 40       | entfällt   |
| Primavera        | Lavendelsalbeiöl                               | 00057G26        | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> akut 0,5%                  | 334620          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme                 | 235260          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme                 | 337280          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme                 | 603820          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme                 | 611011          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme                 | 612211          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme                 | 607250          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme                 | 802990          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> H Fett N                   | 333080          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> H Fett N                   | 603230          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> H Fett N                   | 611060          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> H Fett N                   | 611060          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> H Fett N                   | 801410          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                  | 238482          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                  | 334010          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                  | 432480          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Sept                       | 334080          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Sept                       | 509361          | 60       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Sept                       | 603190          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Sept                       | 603190          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Sept                       | 707990          | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Sonnenschutz LSF 50 Lotion | 134530          | 40       | entfällt   |
| Primavera        | Litseaöl                                       | 00496L26        | 40       | entfällt   |
| Caelo            | Melkfett Spezial ohne Osmaron <sup>®</sup>     | 162049          | 40       | 20160711*  |
| Almirall         | Optiderm <sup>®</sup> Lotion                   | 341431          | 40       | entfällt   |
| Almirall         | Optiderm <sup>®</sup> Lotion                   | 511951          | 60       | entfällt   |
| Almirall         | Optiderm <sup>®</sup> Lotion                   | 633771          | 20       | entfällt   |
| Almirall         | Optiderm <sup>®</sup> Lotion                   | 706961          | 40       | entfällt   |
| Almirall         | Optiderm <sup>®</sup> Lotion                   | 706961          | 40       | entfällt   |
| Paddock          | Ora-Blend <sup>®</sup>                         | 2280130         | 40       | entfällt   |
| Perrigo          | Ora-Blend <sup>®</sup> SF                      | 3112578         | 40       | entfällt   |
| Fagron           | Ora-Plus <sup>®</sup>                          | 3334081         | 60       | entfällt   |
| Perrigo          | Ora-Plus <sup>®</sup>                          | 3334081         | 40       | entfällt   |
| Fagron           | Ora-Sweet <sup>®</sup>                         | 3062252         | 40       | entfällt   |
| Perrigo          | Ora-Sweet <sup>®</sup>                         | 3062252         | 40       | entfällt   |
| Stiefel          | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme      | 343P            | 40       | entfällt   |
| Stiefel          | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme      | 6940            | 40       | entfällt   |
| Stoko            | Praecutan <sup>®</sup> Lotion F                | 0915777806      | 40       | entfällt   |
| Stoko            | Praecutan <sup>®</sup> Lotion F                | 011657101571    | 40       | entfällt   |
| Einhorn-Apoth... | Rizol-Rohstoff                                 | AL0413-1        | 60       | entfällt   |
| Primavera        | Rose 10%                                       | 00721716        | 40       | entfällt   |
| Primavera        | Rose, rein (etherisches Öl)                    | 00099L26        | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Rose, rein (etherisches Öl)                    | 12014-120330H08 | 40       | entfällt   |
| Salderman Gmb... | Salderman Basis Emulsion                       | 180123          | 40       | entfällt   |
| Primavera        | Sanddornfruchtfleischöl Bio                    | 00346E26        | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Schwarzkümmelöl                                | 504511-115611   | 40       | entfällt   |
| Caelo            | Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend)        | 20001843        | 40       | -*         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                      | Charge                | Spektren | Zertifikat |
|------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|------------|
| Bene             | Thrombocid <sup>®</sup> Gel   | 401B101               | 40       | entfällt   |
| Bene             | Thrombocid <sup>®</sup> Gel   | 401B101               | 40       | entfällt   |
| Bene             | Thrombocid <sup>®</sup> Gel   | 403I143               | 40       | entfällt   |
| Bene             | Thrombocid <sup>®</sup> Gel   | 403I143               | 40       | entfällt   |
| Bene             | Thrombocid <sup>®</sup> Gel   | 403I143               | 40       | entfällt   |
| Bene             | Thrombocid <sup>®</sup> Salbe | 410B113               | 40       | entfällt   |
| Bene             | Thrombocid <sup>®</sup> Salbe | 410B113               | 40       | entfällt   |
| Bene             | Thrombocid <sup>®</sup> Salbe | 408C141               | 40       | entfällt   |
| Bene             | Thrombocid <sup>®</sup> Salbe | 409A151               | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Tolu Res. 50% Öl              | 493887-105383BAC90451 | 40       | entfällt   |
| Primavera        | Tolu Resinoid                 | 00115A25              | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Tonka Extrakt                 | 3636K08               | 40       | entfällt   |
| Bayer            | Ultrabas <sup>®</sup>         | 33851A                | 40       | entfällt   |
| Hecht Pharma ... | Ultrabas <sup>®</sup>         | 34069                 | 40       | entfällt   |
| Bayer            | Ultrapril <sup>®</sup>        | 22100A                | 40       | entfällt   |
| Caelo            | Ultraschall-Kontakt-Gel       | 12031301              | 40       | entfällt   |
| Bayer            | Ultrasicc <sup>®</sup>        | 33614A                | 40       | entfällt   |
| Hecht Pharma ... | Ultrasicc <sup>®</sup>        | 34837                 | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Vanilleextraktöl              | 789171-114788         | 40       | entfällt   |
| Caelo            | Vario-Grundlage               | 12077902              | 50       | 1405329    |
| Caelo            | Vario-Grundlage               | 13257102              | 40       | 1405330    |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup>       | 14B19-T02-010391      | 60       | entfällt   |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup>       | 14B19-T02-010391      | 60       | entfällt   |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup>       | 1503256               | 40       | entfällt   |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup>       | 1503256               | 40       | entfällt   |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup>       | 1503256               | 40       | entfällt   |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup> Rich  | 14B19-T08-010395      | 60       | entfällt   |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup> Rich  | 14B19-T04-010395      | 60       | entfällt   |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup> Rich  | 1503257               | 40       | entfällt   |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup> Rich  | 1503257               | 40       | entfällt   |
| Fagron           | Versatile <sup>TM</sup> Rich  | 1503257               | 40       | entfällt   |
| Primavera        | Zitronenverbenenöl            | 00540M26              | 40       | entfällt   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



## Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 247 Chargen. Daran wurden 469 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 |
|--------------------------|------------------------------------------|-----------|----------|
| Actavis/Alliance         | Abitima <sup>®</sup> clinic Körperlotion | 161613    | 1        |
| Allergika Pharma GmbH    | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basiscreme      |           | 1        |
| allergika pharma gmbH... | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basiscreme      | 8/072024  | 1        |
| Allergika Pharma/Sana... | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basiscreme      | 2012023   | 1        |
| Allergika/Phönix         | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basiscreme      | 4/032023  | 1        |
| Henry Lamotte / 2        | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basiscreme      | 14/102023 | 1        |
| Kehr 22.09.2020          | ALLERGIKA <sup>®</sup> – Basiscreme      | 2/2025    | 1        |
| Dr. Wolff                | Anefug <sup>®</sup> Simplex              | 136840    | 1        |

| Lieferant     | Substanz                      | Charge   | Spektren |
|---------------|-------------------------------|----------|----------|
| Fischar       | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung | 6317104  | 1        |
| Caelo         | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung | KV02S8P  | 1        |
| Liechtenstein | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung | 2300380R | 1        |

| Lieferant | Substanz                    | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------------------|------------|----------|
| Anzag     | Capsaicin Flüssigextrakt 3% | 120503801  | 1        |
| Euro OTC  | Capsaicin Flüssigextrakt 3% | 6061204    | 1        |
| Euro OTC  | Capsaicin Flüssigextrakt 3% | 12111205   | 1        |
| Euro OTC  | Capsaicin Flüssigextrakt 3% | 1201010-01 | 1        |
| Euro OTC  | Capsaicin Flüssigextrakt 3% | 1205038-01 | 2        |
| EUro/AHD  | Capsaicin Flüssigextrakt 3% | 1205038-02 | 1        |

| Lieferant             | Substanz                            | Charge  | Spektren |
|-----------------------|-------------------------------------|---------|----------|
| Allergika/Kehr        | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion | 1604060 | 1        |
| Sanacorp EK:10,80 ... | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion | 1705111 | 1        |

| Lieferant | Substanz               | Charge  | Spektren |
|-----------|------------------------|---------|----------|
| Fagron    | Fitalite <sup>TM</sup> | 1503259 | 2        |

| Lieferant  | Substanz             | Charge               | Spektren |
|------------|----------------------|----------------------|----------|
| Gehe       | Glyceroltrinitrat 5% | 214895               | 1        |
| Gehe       | Glyceroltrinitrat 5% | 221414               | 3        |
| Pharmapohl | Glyceroltrinitrat 5% | 18102013A            | 1        |
| Pharmapol  | Glyceroltrinitrat 5% | 219108               | 4        |
| Pharmapol  | Glyceroltrinitrat 5% | 224310               | 5        |
| Pharmapol  | Glyceroltrinitrat 5% | 224310(ex)224658(in) | 1        |
| Pharmapol  | Glyceroltrinitrat 5% | 226578               | 10       |
| Pharmapol  | Glyceroltrinitrat 5% | 228718               | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                       | Substanz             | Charge      | Spektren |
|---------------------------------|----------------------|-------------|----------|
| Pharmapol                       | Glyceroltrinitrat 5% | 25041301    | 1        |
| Pharmapol                       | Glyceroltrinitrat 5% | AKD81       | 1        |
| Pharmapol                       | Glyceroltrinitrat 5% | 232961      | 3        |
| Pharmapol                       | Glyceroltrinitrat 5% | 234783      | 2        |
| Pharmapol   Arzneimit-<br>te... | Glyceroltrinitrat 5% | 232961      | 6        |
| Pharmapol/Zentrum<br>Apo        | Glyceroltrinitrat 5% | 2913A-07002 | 1        |

| Lieferant       | Substanz                        | Charge  | Spektren |
|-----------------|---------------------------------|---------|----------|
| Anzag/Galderma  | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe | S075    | 1        |
| Galderma/Gehe   | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe | S061    | 1        |
| Galderma/Anzag  | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe | S041    | 4        |
| Spirig          | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe | L0TR012 | 1        |
| Spirig Pharma   | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe | N021    | 1        |
| Spirig/Gehe     | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe | S076    | 1        |
| Spirig/Sanacorp | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe | N011    | 1        |

| Lieferant                    | Substanz                       | Charge    | Spektren |
|------------------------------|--------------------------------|-----------|----------|
| Caelo                        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 435161    | 1        |
| Caelo                        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 238540    | 2        |
| Caelo                        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 438070    | 1        |
| Caelo                        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 700320    | 2        |
| Caelo                        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 803320    | 1        |
| Dr wolff                     | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 3330      | 1        |
| Dr.                          | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 438430    | 1        |
| Dr. August Wolff GmbH        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 901910    | 3        |
| Dr. August Wolff GmbH        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 909800    | 3        |
| Dr. August Wolff GmbH        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 909790    | 5        |
| Dr. August Wolff GmbH        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 909709    | 1        |
| Dr. August Wolff GmbH        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 140920    | 2        |
| Dr. August Wolff<br>GmbH...  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 6901      | 1        |
| Dr. August Wolff/Phönix      | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 902800    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 237920    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 333650    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 432591    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 437270    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 438420    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 501020    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 505340    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 510480    | 2        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 702041    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 610320    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 705555650 | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 101808    | 1        |
| Dr. Wolff                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 907070    | 3        |
| Dr. Wolff / Alliance ...     | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 709800    | 1        |
| Dr. Wolff / Gehe             | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 337860    | 1        |
| Dr. Wolff /Anzag             | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 237710    | 1        |
| Dr. Wolff 03.12.2013F...     | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 337701    | 1        |
| Dr. Wolff/ Sanacorp          | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 3400      | 1        |
| Dr. Wolff/Phönix             | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 700310    | 1        |
| Dr. Wolff/Phönix             | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 810170    | 2        |
| Dr. August Wolff<br>GmbH&... | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 710080    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                                     | Charge          | Spektren |
|-------------------------|----------------------------------------------|-----------------|----------|
| Dr. August<br>GmbH&...  | Wolff Linola <sup>®</sup> Fett Creme         | 810180          | 5        |
| dr. wolff               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 337760          | 2        |
| dr. Wolff               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 438440          | 3        |
| Dr. Wolff               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 431160          | 1        |
| Dr. Wolff               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 608210          | 1        |
| Dr. Wolff               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 907080          | 4        |
| Dr. Wolff               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 6401            | 1        |
| Dr. Wolff               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 6410            | 2        |
| Dr. Wolff               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 143640          | 2        |
| Dr. Wolff - Noweda      | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 808280          | 1        |
| Dr. Wolff/NOW           | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 435160          | 1        |
| Dr. Wolff/Sanacorp      | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 704020          | 1        |
| Gehe                    | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 904651          | 2        |
| Löwen<br>B...           | City-Apotheke Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 231060          | 1        |
| Noweda                  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 902810          | 1        |
| Noweda                  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 1720            | 1        |
| Noweda                  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 3390            | 1        |
| Noweda/Dr. wolff        | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 9550            | 1        |
| Wolff                   | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 608200          | 1        |
| Wolff / Wolff           | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 431190          | 1        |
| Wolff/Noweda            | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 704030          | 1        |
| Wolff/Phöenix           | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 710060          | 1        |
| Wolff/Phöenix           | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 807620          | 1        |
| Wolff/Phönix            | Linola <sup>®</sup> Fett Creme               | 337770          | 2        |
| Engel-Apotheke          | Linola <sup>®</sup> H Fett N                 | 2319Q-07101     | 1        |
| Caelo                   | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 1111111111      | 1        |
| Caelo                   | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 239181          | 1        |
| Caelo                   | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 238520          | 7        |
| Caelo                   | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 238484          | 2        |
| Caelo                   | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 330760          | 1        |
| Caelo                   | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 438350          | 2        |
| Caelo                   | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 236281          | 1        |
| Caelo                   | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 238530          | 5        |
| Chiesi                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 510792          | 2        |
| chiesi / Noweda         | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 331460          | 1        |
| Dr Wolff/ Sanacorp      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 810150          | 2        |
| Dr. August<br>GmbH...   | Wolff Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme          |                 | 2        |
| Dr. August<br>GmbH...   | Wolff Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme          | 170522LC/701090 | 1        |
| Dr. August<br>GmbH...   | Wolff Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme          | 808420          | 5        |
| Dr. August<br>GmbH...   | Wolff Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme          | 901150          | 8        |
| Dr. August<br>GmbH...   | Wolff Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme          | 908930          | 6        |
| Dr. August<br>GmbH...   | Wolff Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme          | 904890          | 5        |
| Dr. August<br>GmbH...   | Wolff Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme          | 1750            | 1        |
| Dr. August Wolff/ Jenne | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 1090            | 1        |
| Dr.<br>Wolff/Sana...    | August Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme         | 807360          | 2        |
| Dr.<br>Wolff/Sana...    | August Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme         | 147340          | 4        |
| Dr. Wolf/GEHE           | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 437110          | 2        |
| Dr. Wolff               | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme                | 233200          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                      | Charge | Spektren |
|---------------------------|-------------------------------|--------|----------|
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 431200 | 3        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 435080 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 432480 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 435530 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 434430 | 3        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 437120 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 438200 | 5        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 505280 | 4        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 504100 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 508280 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 505200 | 4        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 512330 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 602300 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 602190 | 3        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 605419 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 605410 | 3        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 606121 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 904810 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 147210 | 1        |
| DR. WOLFF                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 234192 | 1        |
| Dr. Wolff 25.03.2013. . . | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 236290 | 4        |
| Dr. Wolff / Sanacorp      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 338990 | 4        |
| Dr. Wolff/Gehe            | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 138350 | 1        |
| Dr. Wolff/Malteser        | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 330751 | 1        |
| Dr. Wolff/Malteser        | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333880 | 1        |
| Dr. August Wolff          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 233140 | 1        |
| Dr. August Wolff          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 605560 | 1        |
| Dr. August Wolff          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 505560 | 1        |
| Dr. August Wolff          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 701950 | 4        |
| Dr. August Wolff/Ebert    | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 431250 | 1        |
| Dr. August Wolff/Ebert    | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 432970 | 1        |
| Dr. August Wolff/Kehr     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 9525   | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 238482 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 334003 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 903600 | 5        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 908380 | 2        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 908630 | 2        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 10520  | 3        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 143610 | 1        |
| Dr. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 910420 | 5        |
| DR. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 1490   | 5        |
| DR. Wolff                 | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 11410  | 3        |
| Dr. Wolff / AHD           | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 505020 | 1        |
| Dr. Wolff/ Anzag          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 234193 | 1        |
| Dr. Wolff/Fiebig          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 510430 | 3        |
| Dr. Wolff/Fiebig          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 606120 | 1        |
| Dr. Wolff/Gehe            | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 432490 | 3        |
| Dr. Wolff/Gehe            | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 438360 | 3        |
| Dr. Wolff/Gehe            | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 606100 | 3        |
| Dr. Wolff/NOW             | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 810780 | 2        |
| Dr. Wolff/NOW             | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 141250 | 9        |
| Dr. Wolff/Noweda          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 905070 | 7        |
| Dr. Wolff/Phoenix         | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 904680 | 4        |
| Dr. Woltz/Phönix          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 907050 | 2        |
| Euro OTC                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333730 | 1        |
| Gehe                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 607140 | 3        |
| Noweda                    | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 90115  | 1        |
| Noweda                    | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 3380   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz                      | Charge | Spektren |
|---------------------|-------------------------------|--------|----------|
| Noweda              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 7060   | 7        |
| Phö/Dr.Wolff        | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 901100 | 1        |
| Phoenix/Wolff       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333640 | 4        |
| wolff               | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 434320 | 3        |
| Wolff / Gehe        | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 431130 | 3        |
| Wolff / Noweda      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 431120 | 4        |
| Wolff GmbH/Sanacorp | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 903540 | 1        |
| Wolff/AHD           | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 701100 | 1        |
| Wolff/Sanacorp      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333630 | 2        |
| Wolff/Noweda        | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 707520 | 2        |

| Lieferant               | Substanz                               | Charge | Spektren |
|-------------------------|----------------------------------------|--------|----------|
| Caelo                   | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emulsion | 13D001 | 2        |
| Ichthyol                | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emulsion | 60613  | 1        |
| Ichthyol - Gesellschaft | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emulsion | 11D037 | 1        |
| Ichthyol / Noweda       | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emulsion | 12D008 | 5        |
| IchthyolGmbH/Anzag      | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emulsion | 12D003 | 2        |
| Ichthyol, Noweda        | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emulsion | 13d007 | 1        |

| Lieferant | Substanz                  | Charge  | Spektren |
|-----------|---------------------------|---------|----------|
| Fagron    | Ora-Blend <sup>®</sup> SF | 3745164 | 1        |
| Fagron    | Ora-Blend <sup>®</sup> SF | 4136370 | 1        |
| Gehe      | Ora-Blend <sup>®</sup> SF | 2038178 | 1        |
| Gehe      | Ora-Blend <sup>®</sup> SF | 3112578 | 1        |
| Perrigo   | Ora-Blend <sup>®</sup> SF | 2088609 | 1        |
| Phönix    | Ora-Blend <sup>®</sup> SF | 3434856 | 2        |
| Phönix    | Ora-Blend <sup>®</sup> SF | 3475164 | 1        |
| Fagron    | Ora-Sweet <sup>®</sup>    | 3414679 | 1        |
| Fagron    | Ora-Sweet <sup>®</sup>    | 4247427 | 2        |

| Lieferant          | Substanz                                  | Charge | Spektren |
|--------------------|-------------------------------------------|--------|----------|
| GSK Stiefel        | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme | 859R   | 1        |
| GSK/Stiefel        | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme | 538T   | 1        |
| PHOENIX 21.10.2013 | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme | 1142N  | 1        |
| Phoenix/Stiefel    | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme | 399P   | 1        |
| Stiefel            | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme | 926Q   | 1        |
| Stiefel            | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme | 270T   | 1        |
| Stiefel            | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme | 537T   | 1        |
| Stiefel/Noweda     | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme | 163R   | 1        |
| Stiefel/Sanacorp   | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen Creme | 10000  | 1        |

| Lieferant       | Substanz       | Charge          | Spektren |
|-----------------|----------------|-----------------|----------|
| Dyckerhoff      | Regeneresen    | 60611dü-2       | 1        |
| Dyckerhoff      | Regeneresen    | 150173th-2      | 1        |
| Dyckerhoff      | Regeneresen    | 1202920v-2      | 1        |
| Dyckerhoff      | Regeneresen    | 120323Lu-2      | 1        |
| Dyckerhoff      | Regeneresen    | 120313Kn-2      | 1        |
| Dyckerhoff      | Regeneresen    | 1503839-Na      | 1        |
| Dyckerhoff      | Regeneresen    | 120333NN-2      | 1        |
| Dyckerhoff      | Regeneresen    | 120053NNR-2     | 1        |
| Arkeo Immun UG  | Rizol-Rohstoff | 1192HJ          | 2        |
| Caelo           | Rizol-Rohstoff | 15144304        | 1        |
| Steidl/Phytolab | Rizol-Rohstoff | 200812174102290 | 1        |



| Lieferant | Substanz         | Charge        | Spektren |
|-----------|------------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Tolu Res. 50% Öl | 493887-105384 | 1        |
| Taoasis   | Tolu Res. 50% Öl | 546022-114802 | 2        |
| Taoasis   | Tolu Res. 50% Öl | 546022-122636 | 1        |
| Taoasis   | Tolu Res. 50% Öl | 23772-118646  | 1        |
| Taoasis   | Tolu Res. 50% Öl | 23772-119167  | 1        |

| Lieferant         | Substanz                     | Charge            | Spektren |
|-------------------|------------------------------|-------------------|----------|
| Caelo             | Vario-Grundlage              | 13143401          | 1        |
| Caelo             | Vario-Grundlage              | 14331902          | 4        |
| Caelo             | Vario-Grundlage              | 16032402          | 1        |
| Caelo             | Vario-Grundlage              | 13257102          | 2        |
| Caelo             | Vario-Grundlage              | 12077902          | 1        |
| Bombastus         | Vario-Grundlage              | 12375801          | 1        |
| Phoenix 30.1.2013 | Vario-Grundlage              | 12172501          | 1        |
| Fagron            | Versatile <sup>TM</sup>      | 1503256           | 1        |
| Fagron            | Versatile <sup>TM</sup>      | 14B19-T02-010391  | 2        |
| Fagron            | Versatile <sup>TM</sup> Rich | 247224-0002       | 1        |
| Fagron            | Versatile <sup>TM</sup> Rich | 14B19-T04-0130395 | 1        |
| Fagron            | Versatile <sup>TM</sup> Rich | 1503257           | 4        |
| Phönix            | Versatile <sup>TM</sup> Rich | 1503258           | 1        |

| Lieferant | Substanz     | Charge        | Spektren |
|-----------|--------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Wildrosen-Öl | 99149-99474   | 1        |
| Taoasis   | Wildrosen-Öl | 106177-106175 | 1        |

## Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

*„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“*

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

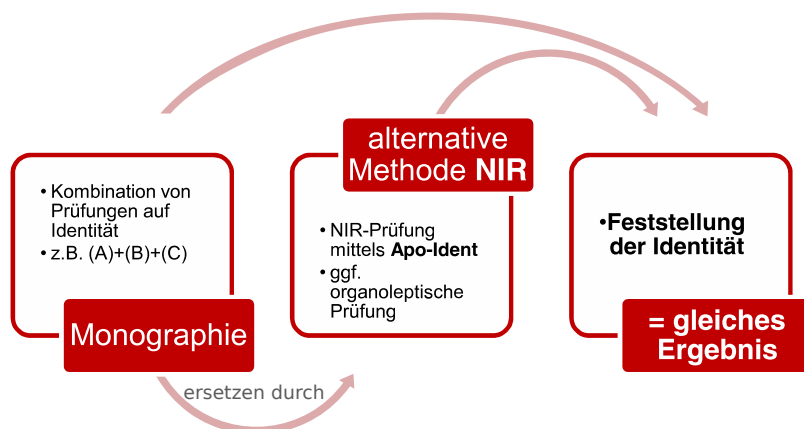


**Abbildung 2:** Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

## ***Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch***

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

## Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 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] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010



## Index

- (-)-Nicotin, *siehe* Nicotin, [421](#)
- Abitima® clinic Gesichtscreme, *siehe*  
Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)
- Abitima® clinic Körpercreme, *siehe*  
Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)
- Acidum dichloraceticum, *siehe*  
Dichloressigsäure, [169](#)
- Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %, *siehe* Salicyl-Vaselin 10%, [497](#)
- Alfason Basis Cresa®, [21](#)
- Alfason® Repair, [27](#)
- Allergika Nachtkerzenölcreme 20% /  
Dermifant® Kindercreme, [33](#)
- ALLERGIKA® – Augenlidcreme MED, [39](#)
- ALLERGIKA® – Gesichtscreme MED, *siehe*  
Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)
- ALLERGIKA® – Lipolotio Urea 5% F, [45](#)
- ALLERGIKA® – Nachtkerzenöl Creme 20%,  
*siehe* Allergika Nachtkerzenölcreme  
20% / Dermifant® Kindercreme, [33](#)
- Aloe Vera-Gel 10-fach konz., *siehe* Wasser  
und wässrige Lösungen, [601](#)
- Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert),  
*siehe* Wasser und wässrige  
Lösungen, [601](#)
- Aloe Vera-Gel 1:1, *siehe* Wasser und wässrige  
Lösungen, [601](#)
- Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert), *siehe* Wasser  
und wässrige Lösungen, [601](#)
- alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%, [51](#)
- Amciderm® Basiscreme, *siehe*  
Liniment-Salben, [359](#)
- Angelica archangelica oleum, *siehe*  
Angelikawurzelöl, [57](#)
- Angelikawurzelöl, [57](#)
- Anisöl Bio, [63](#)
- Aqua, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen,  
[601](#)
- Arganöl, [69](#)
- Asche Basis® Creme, *siehe* Hydrophile  
Fertigprodukte, [245](#)
- Asche Basis® Fettsalbe, *siehe* Fettsalben, [213](#)
- Asche Basis® Lotio, *siehe* Hydrophile  
Fertigprodukte, [245](#)
- Asche Basis® Salbe, *siehe* Salbe Asche Basis  
/ Neribas®, [481](#)
- Balm Bio Nature, [75](#)
- Bananen-Aroma, [79](#)
- Basilikumöl, [85](#)
- Basis Balm, *siehe* Balm Bio Nature, [75](#)
- Basiscreme Taoasis, *siehe* Hydrophile  
Fertigprodukte, [245](#)
- Beifußöl, [89](#)
- Benzoe Siamöl 20%, [93](#)
- Bepanthen® Wund- und Heilsalbe, [99](#)
- Bergamottöl, [105](#)
- Bergamotte, *siehe* Bergamottöl, [105](#)
- Bergbohnenkrautöl, [111](#)
- Bio Basis Creme NaTrue, *siehe* Hydrophile  
Fertigprodukte, [245](#)
- Blutorangenöl, *siehe* Grapefruitöl Bio /  
Orangenöl / Blutorangenöl, [231](#)
- Cajeput (etherisches Öl), *siehe* Cajeput /  
Eucalyptusöl / Niaouliöl /  
Rosmarinöl, [115](#)
- Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl /  
Rosmarinöl, [115](#)
- Campheröl, [123](#)
- Cardamom (etherisches Öl), [127](#)
- Caryophylli floris aetheroleum, *siehe*  
Nelkenöl, [407](#)
- Cistrosenöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl /  
Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl /  
Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)
- Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl  
/ Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl,  
[131](#)
- Citronellöl, [139](#)
- Citronenöl, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [145](#)
- Citronenöl / Limettenöl, [145](#)
- Citrus sinensis oleum, *siehe* Grapefruitöl Bio  
/ Orangenöl / Blutorangenöl, [231](#)
- Contramarum-Aroma, [151](#)
- Cymbopogonis aetheroleum, *siehe*  
Lemongrasöl, [353](#)
- Dermatest Basis Salbe, *siehe* Hydrophile  
Fertigprodukte, [245](#)
- Dermatop® Basiscreme, *siehe* Hydrophile  
Fertigprodukte, [245](#)
- Dermatop® Basissalbe, [157](#)
- Dermifant® Kindercreme, *siehe* Allergika  
Nachtkerzenölcreme 20% /  
Dermifant® Kindercreme, [33](#)
- Deumavan® Schutzsalbe neutral, *siehe*  
Fettsalben, [213](#)
- Dexeryl®, [163](#)
- Dichloressigsäure, [169](#)
- Dimeticon-Salbe 10% SR, [173](#)
- DMS®-Basiscreme Classic, *siehe* Hydrophile  
Fertigprodukte, [245](#)
- DMS®-Basiscreme High Classic, *siehe*  
Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)
- DMS®-Basiscreme High Classic Plus, *siehe*  
Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)
- Erdbeer-Aroma, [179](#)

- Ethanol 70% rein / vergällt, [185](#)  
Ethanolum 70% rein / vergällt, *siehe* Ethanol 70% rein / vergällt, [185](#)  
Eucalypti aetheroleum, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)  
Eucalyptusöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)  
Eucerinum O/W-Grundlage, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Eucerinum W/O-Grundlage, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Excipial® Hydrocreme, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Excipial® Lipocreme, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Excipial® Mandelölsalbe, [199](#)  
Excipial® U Hydrolotio, *siehe* Liniment-Salben, [359](#)  
Excipial® U Lipolotio, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Excipial® U10 Lipolotio, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
  
Fabitop® Basis Creme, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Fenchelöl, [205](#)  
Fenistil® Gel, [209](#)  
Fettsalben, [213](#)  
Fichtennadelöl, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [225](#)  
Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [225](#)  
Fichtennadeln, sibirisch (etherisches Öl), *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [225](#)  
  
Gewürznelkenöl, *siehe* Nelkenöl, [407](#)  
Grapefruitöl Bio, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [231](#)  
Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [231](#)  
  
Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, *siehe* Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [513](#)  
Hans Karrer Lipocreme MikroSilber, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Hans Karrer Lipolotion MikroSilber, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Himbeer-Aroma, [237](#)  
Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
  
Immortelleöl, [295](#)  
Ingweröl, [301](#)  
  
Japanisches Heilöl, *siehe* Pfefferminzöl, [451](#)  
  
Kajeputöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)  
Kamille, blau (etherisches Öl), [307](#)  
Kamillenöl, marokkanisch, [313](#)  
Kamillenöl, röm., [319](#)  
Kampferöl, *siehe* Campheröl, [123](#)  
Karottensamenöl, [325](#)  
Kiefernadelöl, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [225](#)  
Korianderöl, *siehe* Thymianöl, weiß / Korianderöl, [569](#)  
Kreuzkümmelöl, [329](#)  
  
La Roche-Posay Cold Cream Naturel, [333](#)  
La Roche-Posay Toleriane, [337](#)  
Lachsöl, [343](#)  
Latschenkiefernöl, [347](#)  
Lavendelöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)  
Lavendula officinalis oleum, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)  
Lemongrasöl, [353](#)  
Lemongrass bio, *siehe* Lemongrasöl, [353](#)  
Limettenöl, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [145](#)  
Limonis aetheroleum, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [145](#)  
Liniment-Salben, [359](#)  
Linola® Hautmilch, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Lipoderm® Lotion, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)  
Lygal® Kopfsalbe N 3%, [365](#)  
Lygal® Salbengrundlage, [371](#)  
  
Majoranöl, [377](#)  
Majoranae aetheroleum, *siehe* Majoranöl, [377](#)  
Majoransalbe, *siehe* Fettsalben, [213](#)  
Mandarinenöl, grün, [383](#)  
Manukaöl, [387](#)  
Melaleuca alternifolia oleum, *siehe* Teebaumöl, [553](#)  
Melisse 30 % (etherisches Öl), [393](#)  
Melissenöl, [397](#)  
Melissenöl, indisch, *siehe* Citronellöl, [139](#)  
Menthae piperitae aetheroleum, *siehe* Pfefferminzöl, [451](#)  
Muskatellersalbeiöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)  
Myrrhenöl, [403](#)

- Myrtenöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)
- Nelkenöl, [407](#)
- Neribas® Creme, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)
- Neribas® Fettsalbe, *siehe* Fettsalben, [213](#)
- Neribas® Salbe, *siehe* Salbe Asche Basis / Neribas®, [481](#)
- Neroliöl, [413](#)
- Neuroderm® Pflege Lotio, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)
- Neuroderm® Pflegecreme, *siehe* Hydrophile Fertigprodukte, [245](#)
- Neuroderm® Pflegecreme Lipo, [417](#)
- Niaouliöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)
- Niauliöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)
- Nicotin, [421](#)
- Nikotin, *siehe* Nicotin, [421](#)
- Nourivan™ Antiox, *siehe* Liniment-Salben, [359](#)
- Ocimum basilicum oleum, *siehe* Basilikumöl, [85](#)
- Oleum abies alba, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [225](#)
- Oleum angelicae (e radice), *siehe* Angelikawurzelöl, [57](#)
- Oleum aniba roseodora, *siehe* Rosenholzöl, [469](#)
- Oleum Arganiae, *siehe* Arganöl, [69](#)
- Oleum artemisia vulgaris, *siehe* Beifußöl, [89](#)
- Oleum bergamottae, *siehe* Bergamottöl, [105](#)
- Oleum boswellia serrata, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [225](#)
- Oleum Cajeputi artificiale, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)
- Oleum cananga odorata, *siehe* Ylang-Ylangöl, [627](#)
- Oleum caryophylli, *siehe* Nelkenöl, [407](#)
- Oleum cedrus deodara, *siehe* Zedernholzöl, [631](#)
- Oleum cinnamomi ceylanici, *siehe* Zimtöl (Ceylon), [637](#)
- Oleum citri, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [145](#)
- Oleum citrus aurantifolia, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [145](#)
- Oleum citrus aurantium, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)
- Oleum citrus aurantium var. amara, *siehe* Neroliöl, [413](#)
- Oleum citrus bergamia, *siehe* Bergamottöl, [105](#)
- Oleum citrus paradisi, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [231](#)
- Oleum citrus sinensis, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [231](#)
- Oleum coriandri, *siehe* Thymianöl, weiß / Korianderöl, [569](#)
- Oleum cuminum cyminum, *siehe* Kreuzkümmelöl, [329](#)
- Oleum cupressus sempervirens, *siehe* Zypressenöl, [647](#)
- Oleum cymbopogon martinii, *siehe* Palmarosaöl Bio, [433](#)
- Oleum cymbopogon winterianus, *siehe* Citronellöl, [139](#)
- Oleum daucus carota, *siehe* Karottensamenöl, [325](#)
- Oleum eucalypti, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)
- Oleum foeniculum vulgare var. dulce, *siehe* Fenchelöl, [205](#)
- Oleum gaultheria procumbens, *siehe* Wintergreenöl, [621](#)
- Oleum helichrysum italicum, *siehe* Immortelleöl, [295](#)
- Oleum hyssopus officinalis, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)
- Oleum lavendula officinalis, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)
- Oleum leptospermum scoparium, *siehe* Manukaöl, [387](#)
- Oleum Majoranae, *siehe* Majoranöl, [377](#)
- Oleum melaleuca alternifolia, *siehe* Teebaumöl, [553](#)
- Oleum melaleuca viridiflora, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)
- Oleum mentha spicata, *siehe* Spearmintöl, [545](#)
- Oleum menthae piperitae doppel. rectific., *siehe* Pfefferminzöl, [451](#)
- Oleum myrrha, *siehe* Myrrhenöl, [403](#)
- Oleum neroli, *siehe* Neroliöl, [413](#)
- Oleum niaouli, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)
- Oleum ocimum basilicum, *siehe* Basilikumöl, [85](#)
- Oleum olibanum, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl /



- Weißtannenöl, [225](#)
- Oleum origani cretici, *siehe* Spanischhopfenöl, [541](#)
- Oleum ormenis multicaulis, *siehe* Kamillenöl, marokkanisch, [313](#)
- Oleum palmarosae, *siehe* Palmarosaöl Bio, [433](#)
- Oleum pelargonium graveolens, *siehe* Rosen-Geranie-Öl Bio, [463](#)
- Oleum pini pumilionis, *siehe* Latschenkiefernöl, [347](#)
- Oleum pini sibiricum, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [225](#)
- Oleum pini silvestris, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [225](#)
- Oleum pinus cembra, *siehe* Zirbelkieferöl, [641](#)
- Oleum pogostemon cablin, *siehe* Patchouli Öl, [445](#)
- Oleum rosmarini, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)
- Oleum salviae, *siehe* Salbeiöl, [491](#)
- Oleum salviae sclarea, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)
- Oleum styrax tonkinensis, *siehe* Benzoe Siamöl 20%, [93](#)
- Oleum thymus vulgaris, *siehe* Thymianöl, rot, [563](#)
- Oleum vanillae planifoliae, *siehe* Parfümöl Vanille, [441](#)
- Oleum Vaselini album, *siehe* Weißes Vaselineöl, [615](#)
- Oleum vetiveria zizanioides, *siehe* Vetiver Bourbon Öl, [575](#)
- Oleum ylang-ylang, *siehe* Ylang-Ylangöl, [627](#)
- Oleum zingiber officinalis, *siehe* Ingweröl, [301](#)
- Orangen-Aroma, [425](#)
- Orangenöl, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangeöl, [231](#)
- Oregano 31%, *siehe* Spanischhopfenöl, [541](#)
- Oreganoöl, *siehe* Spanischhopfenöl, [541](#)
- Origanumöl, *siehe* Spanischhopfenöl, [541](#)
- Ormenis multicaulis oleum, *siehe* Kamillenöl, marokkanisch, [313](#)
- Palmarosaöl Bio, [433](#)
- Panthenol-Salbe Lichtenstein, [437](#)
- Pappelsalbe, *siehe* Fettsalben, [213](#)
- Parfümöl Vanille, [441](#)
- Patchouli Öl, [445](#)
- Petitgrainöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)
- Pfefferminzöl, [451](#)
- Piceae aetheroleum, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [225](#)
- Pini pumilionis aetherolum, *siehe* Latschenkiefernöl, [347](#)
- Protegin® XN, *siehe* Fettsalben, [213](#)
- Ravensara (etherisches Öl), [457](#)
- Ravintsara (etherisches Öl), *siehe* Ravensara (etherisches Öl), [457](#)
- Retterspitz äußerlich, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen, [601](#)
- Rosen-Geranie-Öl Bio, [463](#)
- Rosengeranie, *siehe* Rosen-Geranie-Öl Bio, [463](#)
- Rosenholzöl, [469](#)
- Rosmarin Campheröl, [475](#)
- Rosmarinöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)
- Rosmarini aetheroleum, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [115](#)
- Salbe Asche Basis / Neribas®, [481](#)
- Salbeiöl, [491](#)
- Salicyl-Vaseline 10%, [497](#)
- Salvia officinalis oleum, *siehe* Salbeiöl, [491](#)
- Sandelholzöl, [503](#)
- Schafgarbenöl, [507](#)
- Sebexol® Basic pH 5 Rezepturgrundlage, *siehe* Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [513](#)
- Sebexol® Creme-Lotio pH 5, *siehe* Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [513](#)
- Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [513](#)
- Siam-Benzoe (Lösung), [531](#)
- Solutio Cordes®, [535](#)
- Spanischhopfenöl, [541](#)
- Spearmintöl, [545](#)
- Stomahesive® Adhäsivpaste, [549](#)
- SyrSpend® SF pH4 Aromafrei, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen, [601](#)
- SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen, [601](#)
- Teebaumöl, [553](#)
- Thuja (etherisches Öl), [559](#)
- Thuja-Öl, *siehe* Thuja (etherisches Öl), [559](#)

Thymian Linalool Bio, *siehe* Thymianöl, weiß  
/ Korianderöl, [569](#)

Thymianöl, rot, [563](#)

Thymianöl, weiß / Korianderöl, [569](#)

Thymianöl, weiss, *siehe* Thymianöl, weiß /  
Korianderöl, [569](#)

Unguentum cereum, *siehe* Wachssalbe  
(stabilisiert), [587](#)

Unguentum dimeticoni 10% SR, *siehe*  
Dimeticon-Salbe 10% SR, [173](#)

Unguentum majoranae, *siehe* Fettsalben, [213](#)

Unguentum Populi, *siehe* Fettsalben, [213](#)

Vetiver Bourbon Öl, [575](#)

Wacholderöl, *siehe* Wacholderbeeröl, [581](#)

Wacholderbeeröl, [581](#)

Wachssalbe (stabilisiert), [587](#)

Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31),  
[595](#)

Wasser, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen,  
[601](#)

Wasser und wässrige Lösungen, [601](#)

Weißes Vaselineöl, [615](#)

Weißtannenöl, *siehe* Fichtennadelöl /  
Kiefernadelöl / Weihrauchöl /

Weißtannenöl, [225](#)

Weihrauchöl, *siehe* Fichtennadelöl /  
Kiefernadelöl / Weihrauchöl /  
Weißtannenöl, [225](#)

Wintergrünöl, *siehe* Wintergreenöl, [621](#)

Wintergreenöl, [621](#)

Wofacutan Waschlotion, *siehe* Sebexol®  
Rezepturgrundlage / Sebexol®  
Creme Lotio / Wofacutan  
Waschlotion / Hans Karrer  
Hydrocreme MikroSilber, [513](#)

Ylang-Ylangöl, [627](#)

Ysopöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl /  
Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl /  
Petitgrainöl / Ysopöl, [131](#)

Zedernöl, *siehe* Zedernholzöl, [631](#)

Zedernholzöl, [631](#)

Zimtöl (Ceylon), [637](#)

Zimtrinde 60%, *siehe* Zimtöl (Ceylon), [637](#)

Zimtrindeöl, *siehe* Zimtöl (Ceylon), [637](#)

Zingiber officinalis oleum, *siehe* Ingweröl, [301](#)

Zirbelkieferöl, [641](#)

Zitrone, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [145](#)

Zypressenöl, [647](#)